

Aus der Klinik für

Unfall- Hand- und Wiederherstellungschirurgie

Leiter: Prof. Dr. med. Steffen Ruchholtz

des Fachbereichs Medizin der

Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

Entwicklung, Herstellung und biomechanische Testung xenogener Cages unterschiedlicher Designs

Eine biomechanische in vitro Studie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Ingo Johann Fischer

aus Erlangen

Marburg 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 06.08.2009.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. L. Gotzen
(Gutachterlicher Betreuer: PD. Dr. med. R. Stiletto)

Korreferent: Prof. Dr. M. Pfeiffer

Meinen Eltern und meiner jungen Familie in Liebe und Dankbarkeit gewidmet.

1	Einleitung	1
1.1	Indikationen für Wirbelkörperersatzimplantate	1
1.2	Materialien und Implantate zum Wirbelkörperersatz	2
1.3	Problemdarstellung	3
2	Zielsetzung.....	5
3	Material und Methoden	6
3.1	Probenmaterial.....	6
3.2	Anforderungen an die Dimensionen des BWKE-Implantats.....	6
3.2.1	<i>Festlegung der Implantatlokalisation auf den Bereich L5 und Ermittlung der Implantathöhe</i>	<i>7</i>
3.2.2	<i>Ermittlung der maximalen Dimensionen an den Grenzflächen zwischen BWKE-Implantat und angrenzenden Wirbelkörpern.....</i>	<i>11</i>
3.2.3	<i>Ermittlung der Mindestkontaktfläche zwischen Implantat und Wirbelkörper.....</i>	<i>13</i>
3.3	Vorbereitung der Materialproben	14
3.3.1	<i>Zuschnitt</i>	<i>16</i>
3.3.2	<i>Weiterverarbeitung durch Bohrung/Fräsung/Fensterung</i>	<i>21</i>
3.3.3	<i>Behandlung der BWKE-Implantate</i>	<i>26</i>
3.4	Registrierung morphologischer Kenndaten	27
3.5	Materialprüfung	29
3.5.1	<i>Materialprüfmaschine.....</i>	<i>29</i>
3.5.2	<i>Prüfung der maximalen axialen Belastbarkeit der Präparate</i>	<i>29</i>
3.5.3	<i>Prüfung der Materialermüdung unter zyklischen axialen Belastungen</i>	<i>32</i>
3.5.4	<i>Statistik</i>	<i>33</i>
4	Ergebnisse	34
4.1	Rohdaten des bovinen Metatarsale	34
4.1.1	<i>Kortikalisdicke über den Schaftverlauf von distal nach proximal.....</i>	<i>34</i>
4.1.2	<i>Vergleichende Registrierung geschlechtsbezogener morphometrischer Daten eines Rindes und eines Bullen</i>	<i>36</i>
4.1.3	<i>Designstudien zu BWKE-Implantaten aus bovinem Metatarsale-I- Knochen - Vorversuch</i>	<i>38</i>
4.1.4	<i>Morphometrische Daten eines Kollektivs von 23 Paaren boviner Metatarsale-I-Knochen.....</i>	<i>42</i>

4.2	Rohdaten des porcinen Femur.....	45
4.2.1	<i>Morphometrie und Designs der Serie 1, Schweinefemora 1-5 im Alter von 4-6 Monaten.....</i>	<i>46</i>
4.2.2	<i>Morphometrie und Designs der Serie 2, Schweinefemora 6-12 im Alter von 18-24 Monaten.....</i>	<i>50</i>
4.3	Testdaten der bovinen Metatarsalia.....	54
4.3.1	<i>Vorversuch 1: Bovine BWKE-Implantate, axiale Maximalbelastung von 8 Rohkörpern</i>	<i>54</i>
4.3.2	<i>Vorversuch 2: Bovine BWKE-Implantate, axiale Maximalbelastung von 6 Designprototypen</i>	<i>55</i>
4.3.3	<i>Hauptversuch 1: Bovine BWKE-Implantate, axiale Maximalbelastung zweier Design-Gruppen zu je 4 Präparaten</i>	<i>57</i>
4.3.4	<i>Hauptversuch 2: Bovine BWKE-Implantate, axiale Maximalbelastung von 8 Präparaten des finalen Designs</i>	<i>59</i>
4.3.5	<i>Hauptversuch 3: Bovine BWKE-Implantate des finalen Designs im zyklischen Belastungstest.....</i>	<i>63</i>
5	Diskussion.....	66
5.1	Verfügbarkeit xenogener Transplantate und Festlegung auf ein Spendertier	68
5.1.1	<i>Bovine Metatarsalia</i>	<i>69</i>
5.1.2	<i>Porciner Femur</i>	<i>69</i>
5.2	Biomechanik	70
5.3	Ergebnisse	72
5.4	Transfer in vivo und kritische Beurteilung der Bioverträglichkeit	72
5.5	Klinische Bedeutung und Ausblick	76
6	Zusammenfassung	77
7	Literaturverzeichnis	80
8	Verzeichnis der akademischen Lehrer	86
9	Danksagung	87

1 Einleitung

1.1 Indikationen für Wirbelkörperersatzimplantate

Stabilitätseinbußen der Wirbelsäule stellen den Behandler häufig vor die Wahl einer operativen oder konservativen Therapie und werden in der Literatur uneinheitlich behandelt. Auch neue Multicenter-Studien belassen durch bisher nicht geschehene systematische Aufarbeitung relative Freiheit in der Therapie. Insbesondere traumatische, tumor- und degenerativ bedingte Stabilitätseinbußen der vorderen Säule (A-Verletzungen nach dem ABC-System der AO) mit Funktionsbeeinträchtigung des Rückenmarks werden heute jedoch eher der operativen Versorgung zugeführt (Blauth M 1997; Kluger, Korge et al. 1997; Larsson 2002). Als Behandlungsziele werden hierbei die stabile Wiederherstellung der Form und Funktion der Wirbelsäule und Dekompression des Spinalkanals genannt. Uneinigkeit herrschte lange Zeit über die Art der operativen Versorgung in Bezug auf Zugänge und verwendeter Materialien, Einigkeit jedoch darüber, dass mit einigen operativen Verfahren eine dauerhafte Wiederherstellung der Form und Funktion nicht zu realisieren ist. So ist eine alleinige Stabilisierung der hinteren Säule (C-Säule) meist nicht in der Lage, die destruierte vordere Säule ausreichend zu stützen. Selbst zusätzlich angewandte Verfahren zur Stabilisierung der A-Säule wie die transpediculäre Spongiosafüllung brachten nicht den gewünschten dauerhaften Stabilitätsgewinn sondern gingen teilweise mit erheblichem Korrekturverlust einher.

Erst die Interposition verschiedener Materialien in Form von Blöcken oder Cages mit meist zusätzlicher anteriorer, dorsaler oder kombinierter Verstärkung und die Weiterentwicklung der operativen Zugangswege und Operationsverfahren brachte die benötigte Stabilität und ermöglichte eine Deckung der relativ großen Defekte nach Wirbelkörperentfernungen mit gutem Ergebnis für den Patienten. Die Anzahl der als Interponat gewählten Materialien ist dabei sehr umfassend, begonnen bei autologen Knochenstrukturen bis hin zu mit corallinen Strukturen belegten Titancages.

Indikationen zur chirurgischen Wiederherstellung und Stabilisierung der ventralen Säule mittels Wirbelkörper-Ersatz-Implantaten sind folglich

Verletzungen im Sinne von inkompletten oder kompletten Belastungsbrüchen, posttraumatische Fehlstellungen oder Tumorbefall von Wirbelkörpern.

1.2 Materialien und Implantate zum Wirbelkörperersatz

Angetrieben durch die zunehmende Inzidenz traumatischer Wirbelkörperdefekte durch z.B. Verkehrsunfälle und durch die Zunahme der Lebenserwartung mit Veränderung der demographischen Altersentwicklung (Statistisches Bundesamt) mit vermehrt degenerativer und tumoröser Ursachen für die Indikation zur Resektion eines kompletten Wirbelkörpers beschäftigten sich Studien mit Möglichkeiten zur suffizienten Deckung und funktionellen Überbrückung größerer Wirbelkörperdefekte.

Der geistige Vater des vorderen Wirbelkörperersatzes ist Kausch (Kausch, W. 1910). Er unternahm die erste Wirbelkörperresektion bei L3 und Überbrückte den Defekt mit einer allogenen Femurscheibe. Der dafür erforderliche Zugang wurde angeblich bereits 1880 praktiziert. 1932 verwendete Caklin zur Beckenkammspäne zur autologen interkorporellen Fusion, allerdings ohne Wirbelkörperresektion (Caklin, W.D. 1933). Weitere Versuche wurden durch Hodgson und Stock 1956 erstmals die Implantation von Rippensegmenten und tibialen Autografts, damals ohne komplette Korpektomie, zur ventralen Unterstützung. Weiterentwickelt in den folgenden Jahren durch Kelly und Whitesides, Fountain, Bohlman und Eismond gingen diese Ergebnisse in deren Vorschläge zur Behandlung instabiler Verletzungen der A-Säule ein und förderten damit die Entwicklung neuer Operationsmethoden, Zugänge und vor allem die Weiter- und Neuentwicklung unterschiedlichster Materialien und Designs.

Heute stehen dem Behandler verschiedenste Materialien zur stabilisierenden Wirbelsäulen Chirurgie zur Verfügung:

Knochenzement als Füllmaterial (Arcq 1975), autogene und allogene Knochentransplantate der Fibula (Thomas and Thompson 1987), des Femurkopfes (Griss 1991; Roy-Camille, Saillant et al. 1987), Blöcke aus Rippensegmenten (Vieweg, Kaden et al. 1996). Munting publizierte 2001 eine Studie zur allogenen Transplantation von Femur-, Radialis- Fibularschäften (Munting, Faundez et al. 2001). An künstlichen Substraten dienen Metallimplantate wie SynexTM, MOSSTM (Knop, Lange et al. 2001), Keramiken

(Salzer, Bosch et al. 1977; Matsui, Tatzaki et al. 1994), Polyurethane oder biologisch abbaubare Kunststoffe (Schulte, Schultheiss et al. 2000; Kandziora, Pflugmacher et al. 2002). Heterologe Transplantate sind bisher lediglich als Blöcke aus corallinen Strukturen (Thalgott, Klezl et al. 2002) beschrieben.

Alle diese Methoden und Techniken haben ihre klinische Indikationen und Vor- und Nachteile in Bezug auf Handhabung, Stabilität, Ansteckungsgefahr, Artefaktbildung bei radiologischen Untersuchungen, osteogene Integration, Ab- und Umbauverhalten und schließlich physiologische Reaktionen des Empfängerorganismus. Gemeinsam ist ihnen jedoch die Notwendigkeit einer zusätzlichen dorsalen oder ventralen Fixation zur stabilen Wirbelsäulenversorgung insbesondere der rotatorischen Komponente und sicheren Vermeidung sekundärer Dislokationen im Verlauf. (Krbec, Stulik et al. 2002)

Über die letzten Jahre entwickelte sich die operative Versorgung durch Metall-Cages zum Goldstandard für ein breites Einsatzgebiet und wird in den meisten Zentren vertreten. Studien beschäftigten sich vor allem mit der Implantation von Harms-Zylindern wie dem MossTM-Implantat oder dem expandierbaren Implantat der Firma SynexTM.

Trotz der Verbesserung der Materialeigenschaften konnte jedoch Komplikationslosigkeit nicht erreicht werden. In Bezug auf die Bioverträglichkeit sind Korrosion und Verschleiß durch Abrieb mit daraus resultierender bindegewebiger Abgrenzung bekannt (Harms and Mausle 1980). Weiterhin werden in der Literatur die großen Mengen an Spongiosafüllung des Hohlraumes im Harms-Zylinder und dem MOSSTM-Implantat bemängelt, ebenso wie radiologische Artefakte bzw. Verschattungen, die Titancages und das SynexTM-Implantat nach sich ziehen. Zwar werden die Implantate knöchern umbaut, ein bedeutender Nachteil ist aber im dauerhaften Verbleib des Wirbelkörper-Ersatzes gesehen.

1.3 Problemdarstellung

Die bereits etablierten und derzeit hauptsächlich genutzten Wirbelkörperersatzimplantate aus auto- oder allogenen Rippenblöcken, Titancages und -blöcken und Implantaten aus resorbierbaren und nicht resorbierbaren Kunststoffen stellen den Behandler wegen der genannten

Nachteile vor einen Kompromiss zwischen dem akuten primären Ziel der biomechanisch und klinischen Wiederherstellung der Tragfähigkeit der Wirbelsäule und dem sekundären Ziel einer dauerhaften, für den Patienten komplikationslosen und im weiteren Verlauf suffizienten Versorgung. Insbesondere der metallische Charakter der Harms- und Synex-Implantate mit den bekannten radiologischen Nachteilen und damit der erschwerten Verlaufskontrolle ist hier zu erwähnen.

Gesucht werden muss daher nach einem biologischen Material zur Herstellung von Wirbelkörperersatzimplantaten, im folgenden BWKE-Implantat genannt, mit den Eigenschaften der Biokompatibilität, der Möglichkeit eines dauerhaften Verbleibs im Körper und des Erhalts der Stabilität der Wirbelsäule, aber ohne den Patienten durch Verwendung autologen Materials zusätzlich zu belasten. Die postoperative Verlaufskontrolle sollte nicht durch radiologische Interferenzen des Implantats erschwert werden.

Xenogene Knochenkompakta könnte im Bezug auf die genannten Nachteile eine Alternative zu den etablierten Operationsmethoden und Cages darstellen und soll in dieser Arbeit in Bezug auf die Möglichkeit zur Herstellung eines biologischen Wirbelkörperersatzimplantates untersucht werden.

Die Forschung an und Verwendung von körperfremden Materialien fällt unter die Reglementierung der EU-Richtlinie 2001/83/EG, die sich in ihrer Grundfassung mit der Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel beschäftigt und im Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften Nr. L 311 vom 28.11.2001 veröffentlicht wurde. In den nachfolgenden Jahren wurden Änderungen jeweils angefügt. Eine Übersicht gibt das Paul-Ehrlich-Institut auf seiner Homepage (www.pei.de).

Bereits im Vorfeld der klinischen Anwendung der Xenotransplantation bestehen ethische und religiöse Fragen, die weltweit eingehend diskutiert und positiv beurteilt werden. Politiker und die pharmazeutische Industrie bejahen die Xenotransplantation.

2 Zielsetzung

In dieser Arbeit soll ein voll biologisches Implantat aus xenogener Knochenkompakta entwickelt und rein biomechanisch getestet werden. Immunologische und ethische Aspekte sollen nicht berücksichtigt werden.

Im Zentrum der Arbeit stehen die Suche nach einem geeigneten Spendertier, Beschreibung der Morphologie der kortikalen Knochenstrukturen, biomechanische Untersuchungen unterschiedlicher Prototypen und Festlegung auf ein vorläufiges Endprodukt mit in vitro Untersuchungen zur Stabilität unter axialer Maximalbelastung und zyklischer Belastung.

Folgende Fragen sollen geklärt werden:

Welche Knochenkompakta verschiedener Tierspezies (Rind und Schwein) eignet sich morphologisch zur Herstellung eines BWKE-Implantates. Nach der Festlegung auf die zu erfüllenden Anforderungen an ein biologisches Wirbelkörperersatz-Implantat und der Erhebung morphometrischer Daten soll sich unter Berücksichtigung des Grundsatzes „so wenig wie möglich Knochensubstanz bei ausreichender Stabilität“ ein finales Design festgesetzt werden.

Wie verhalten sich die erzeugten BWKE-Implantate unter axialer Maximalbelastung und axialer zyklischer Belastung. Materialermüdungen müssen ausgeschlossen werden.

Die gewonnenen Daten dieser biomechanischen in vitro Arbeit werden statistisch analysiert und ausgewertet. Auf Grund der Ergebnisse der biomechanischen Stabilität sollen Vorschläge zur Herstellung von biologischen Wirbelkörperersatz-Implantaten sowie Anregungen zur weiteren Verbesserung gemacht werden.

Ansätze und Möglichkeiten der Optimierung sollen im Verlauf der Untersuchungen aufgedeckt werden und als Basis für eine Weiterentwicklung dienen.

3 Material und Methoden

3.1 Probenmaterial

Nach Festlegung auf die Spezies Rind und Schwein als Spendertiere wurden die benötigten Proben von örtlichen Schlachtereien bzw. einer Schlachtereie in Norddeutschland bezogen.

Beim Rind erwies sich der Metatarsale-I-Knochen der Vorderläufe als geeignet zur Herstellung eines BWKE-Implantats für den unteren Lendenwirbelsäulenbereich. Die Präparate wurden von der Marburger Fleisch GmbH, Wehrda, nach negativer BSE-Testung durch den Veterinär Dr. Schmidt bezogen.

Die Femora der Schweine wurden in 2 Chargen bezogen: Die Präparate der Serie 1 Schein (4.2.1 Seite 46) wurden von Tieren im Alter von 4-6 Monaten von der Schlachtereie Hinkelmann, Niederweimar, die Präparate weiterführender Designstudien Schwein (4.2.2 Seite 50) von Tieren im Alter von 18-24 Monaten, so genannten Sauen oder Muggen, von der Schlachtereie Tummel in Schöpping bezogen.

3.2 Anforderungen an die Dimensionen des BWKE-Implantats

Relevant für ein klinisch flexibel einzusetzendes Implantat-System sind Dimensionen und ein Design, das, auch intraoperativ, an die zu stabilisierende Region angepasst werden kann. Neben der mittleren zu erwartenden Höhe des Implantats sind also auch die Form in der Transversalebene mit adäquater Grenzfläche (Kortikalisdicke oder Kortikalisstärke) zu den benachbarten humanen Wirbelkörpern, also Tiefe und Breite der in Frage kommenden Spender-Materialien, zu ermitteln und zu berücksichtigen.

3.2.1 Festlegung der Implantatlokalisierung auf den Bereich L5 und Ermittlung der Implantathöhe

Ausgehend von der Idee zu einem intraoperativ an die lokalen Gegebenheiten anpassbaren Implantat entschloss man sich zu Beginn der Studie zur Entwicklung eines Implantats mit maximaler Größe, d.h. der Möglichkeit zur Überbrückung des Defekts nach Korpektomie eines Wirbelkörpers, Entfernung dessen angrenzender Bandscheiben und Anfrischung der benachbarten Wirbelkörper durch Deckplattenentfernung für den Bereich L5. Die Entfernung der knorpeligen Deckplatten konnte durch Hollowell (Hollowell, Vollmer et al. 1996) als unproblematisch und ohne signifikante Auswirkungen auf das Einsinkverhalten verschiedener Wirbelsäulenimplantate ausgemacht werden. Im Gegenteil bildet dieses Vorgehen den maximalen Kontakt zwischen BWKE-Implantat und Wirbelkörper.

Unter intraoperativ anpassbar verstand man das Angebot eines Sets an Basisimplantaten verschiedener Größen mit der Möglichkeit, das am ehesten passende Implantat durch Zuschnitt den örtlichen Gegebenheiten nach intraoperativer chirurgischer Exploration einpassen zu können.

Zur Designfindung im Rahmen dieser Studie wurde sich auf die Entwicklung von Prototypen, entgegen der häufigsten Indikation für den Bereich Th12/L1, zum Ersatz des Wirbelkörpers L5 festgelegt, da die Breite und Tiefe der letztendlich in Frage kommenden bovinen Metatarsale-I-Knochen zur Mitte der Präparate hin abnimmt (Tab. 5, Seite 35). Dies erlaubt durch Kürzung der Präparate und daraus resultierender geringerer Kontaktfläche und Endflächendimensionen auch einen Einsatz in höheren LWK-Regionen (Tab. 1, Seite 9; Tab. 2, Seite 11)

Zur Berechnung der erforderlichen Höhe des BWKE-Implantats bediente man sich der folgenden Formel (visualisiert in Abb 1, Seite 8):

$$A = WKH + BH1 + BH2 + C1 + C2$$

$$B = A + D1 + D2$$

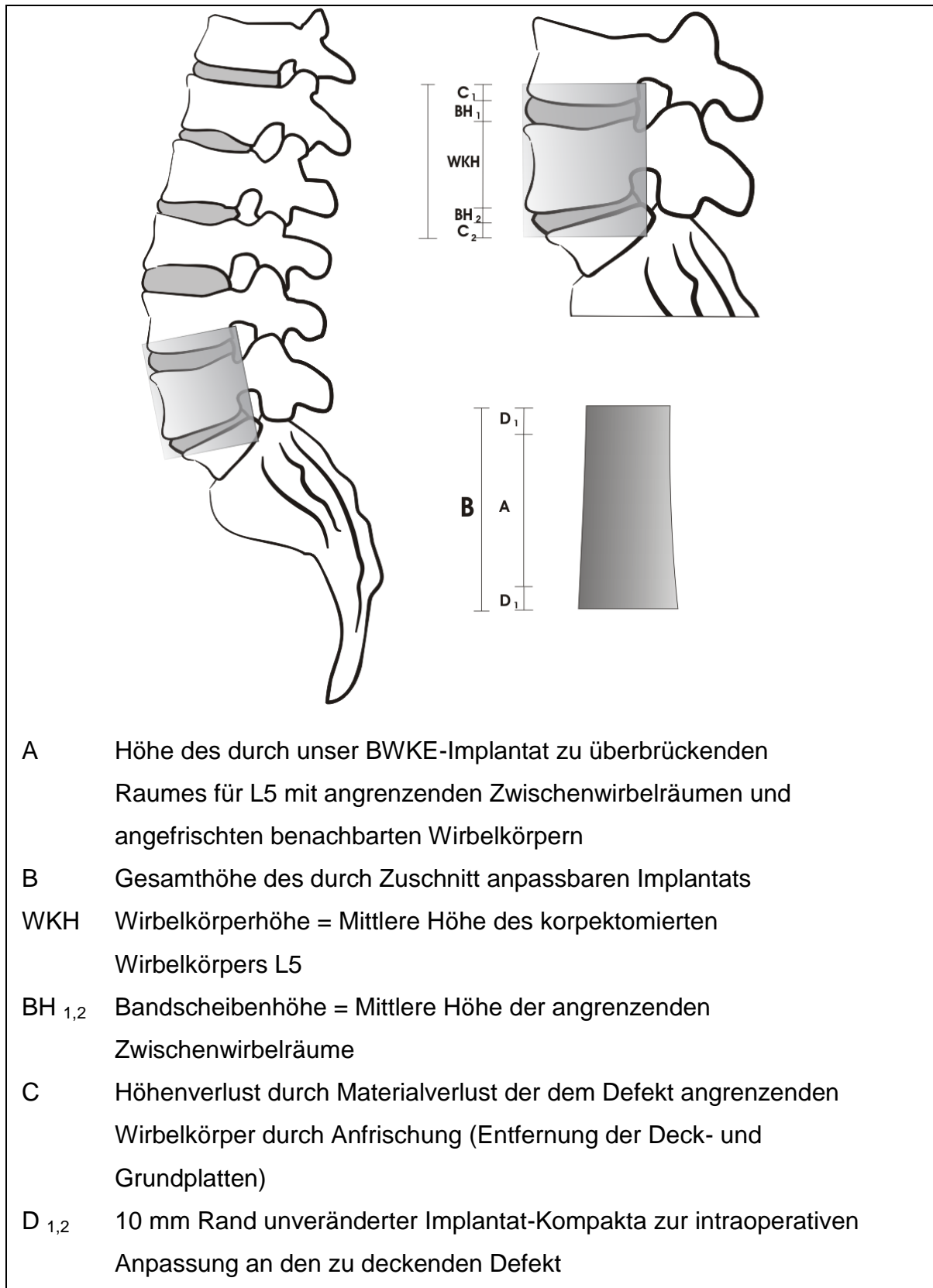


Abb. 1: Berechnung der Implantathöhe für den Bereich L5

Auf Grund der Berücksichtigung unterschiedlicher Populationen, Altersgruppen, sozialen Schichten und durch differierende Messmethoden weichen die Höhenangaben größerer Studien zur Wirbelsäulenvermessung teils deutlich voneinander ab. Die größten Werte für die vordere Wirbelkörperhöhe L5 wurden in Untersuchungen durch Berry (Berry, J. L., J. M. Moran, et al. 1987) mit 28,7 mm gefolgt durch Scoles (Scoles PV, L. AE., et al. 1998) mit einem Mittelwert von 28,1 mm gefunden. Bestätigt werden konnte die Richtigkeit dieser Werte durch eine neue Studie aus dem Jahre 2001: Bei radiologischen Vermessungen von Lendenwirbelsäulen eine Kollektivs von 55 Patienten (25 Frauen, 30 Männer) konnte Wolf (Wolf, Shoham et al. 2001) die von Berry gewonnenen Daten stützen und veröffentlichte für den Bereich L5 folgende Werte: Mittlere Wirbelkörperhöhe 28,6 mm, Breite 48,1 mm und Tiefe 32,5 mm.

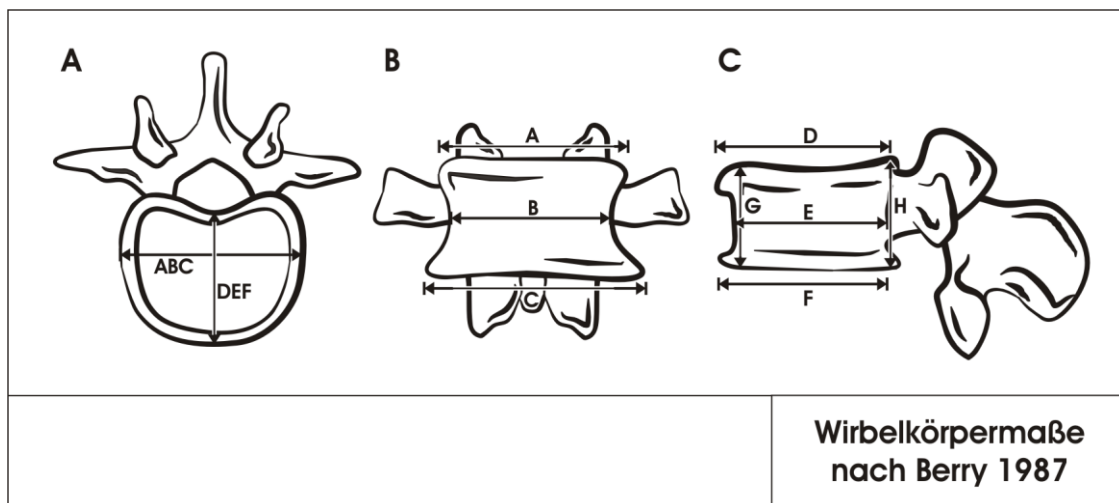


Abb. 2: Wirbelkörpervermessung nach Berry 1987

Tabelle 1: Mittlere Höhe der Lendenwirbelkörper nach Berry 1987 (mm)

	HV L1	HD L1	HV L2	HD L2	HV L3	HD L3	HV L4	HD L4	HV L5	HD L5
Berry	25	25,8	27,9	25,2	27,4	26	26,7	26,4	28,7	23,1
Panjabi		23,8		24,3		23,8		24,1		22,9
Scoles	26,4				27,8				28,1	

Legende: HV = Höhe ventral, HD = Höhe dorsal

Die mittlere Bandscheibenhöhe wurde der Veröffentlichung von Luoma 2001 (Luoma, Vehmas et al. 2001) entnommen, die die Degeneration der Wirbelsäule anhand der Bandscheibenhöhe verschiedener Berufsgruppen untersuchte. Die angegebene mittlere Bandscheibenhöhe wurde hier als Mittelwert der geringsten anterioren und posterioren Endplattenabstände der angrenzenden Wirbelkörper angenommen und schwankt für L4/L5 von 5,9 mm bis 7 mm und für L5/S1 von 5,7 mm bis 6,4 mm.

Orientiert an den genannten Maxima für den Bereich L5 ergibt sich nach genannter Formel eine Maximalhöhe des BWKE-Implantats von 50,1 mm.

$$A = 28,7 \text{ mm} + 7 \text{ mm} + 6,4 \text{ mm} + 2 \times 4 \text{ mm} = 50,1 \text{ mm}$$

$$B = 50,1 \text{ mm} + 5 \text{ mm} + 5 \text{ mm} = 60,1 \text{ mm}$$

Um die genannten Maxima sicher zu übertreffen wurde nach einigen Prototypen zur Bestimmung der Bohrungsanordnungen für die Herstellung eines BWKE-Implantats mit folgenden Dimensionen entschieden:

Maximale Implantathöhe des Basiskörpers (B): 65 mm

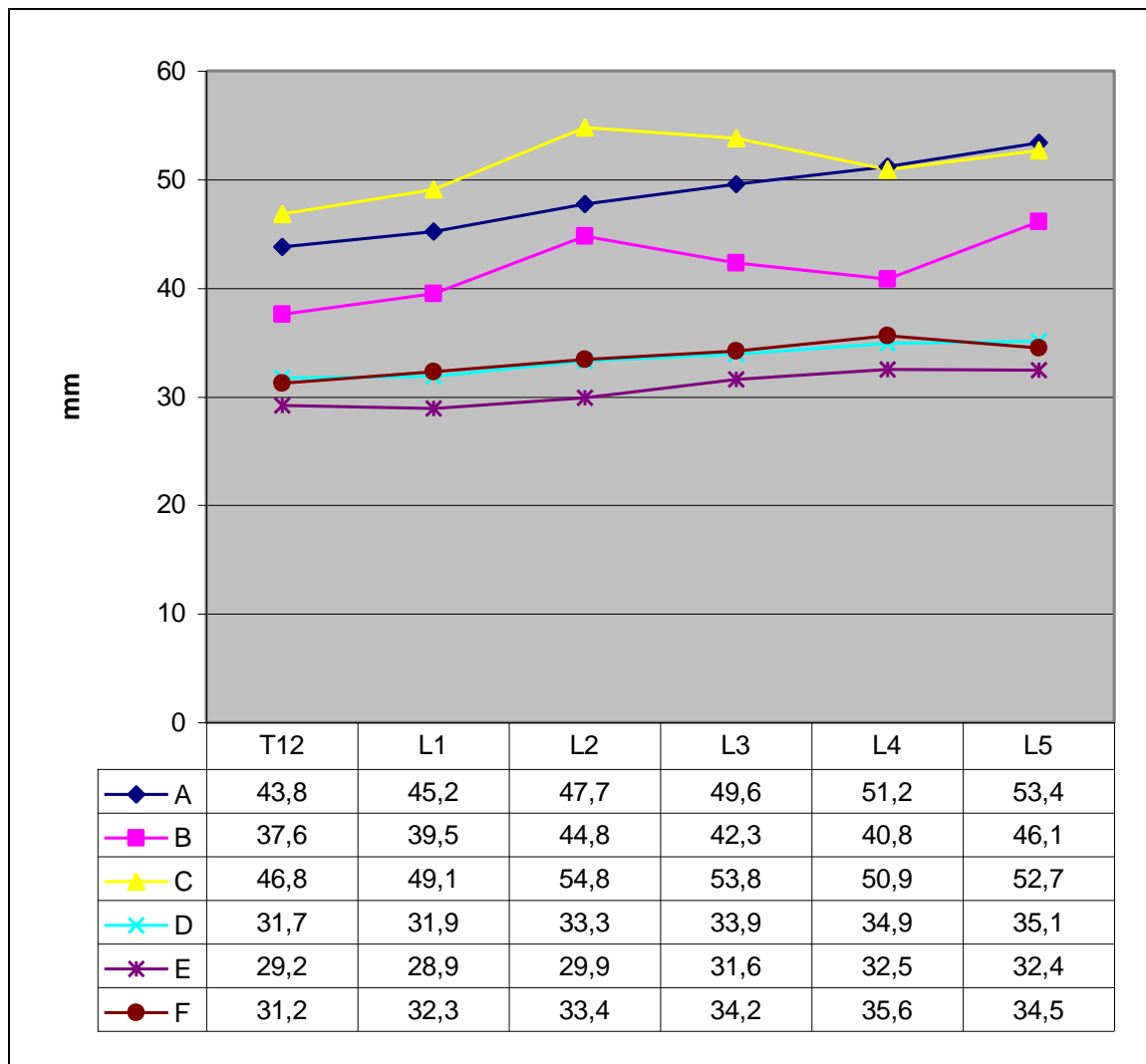
Minimale Implantathöhe nach z.B. intraoperativer Anpassung (A): 55 mm

Die Anforderungen an unversehrter Kortikalis des Implantats vor Kontakt mit den benachbarten Wirbelkörpern wurden mit ebenfalls 5 mm festgesetzt, wodurch sich die durch Designanpassungen zu bearbeitende Höhe für unser Implantat auf 45 mm beläuft und somit am proximalen und distalen Ende eine unversehrte Kortikalis von 10 mm bestehen bleibt.

3.2.2 Ermittlung der maximalen Dimensionen an den Grenzflächen zwischen BWKE-Implantat und angrenzenden Wirbelkörpern

Orientiert an den Mittelwerten der oberen (kranialen) und unteren (kaudalen) Breiten und Tiefen des Wirbelkörpers L5 nach Berry (Tab. 2, Seite 11) (Berry, Moran et al. 1987) ergeben sich für die Kontaktstellen Implantat/L4 und Implantat/S1 die in Tabelle 3, Seite 12, angegebenen Maximalwerte in Breite und Tiefe, um ein Überstehen des Implantats über die benachbarten Wirbelkörper zu vermeiden.

Tab. 2: Dimensionen humaner Wirbelkörper nach Berry 1987



Legende zu Tab. 2: A Breite kranial, B Breite auf mittlerer Höhe des Körpers, C Breite kaudal;
D Tiefe kranial, E Tiefe auf mittlerer Höhe des Körpers, F Tiefe kaudal

Durch Anfrischung der benachbarten Wirbelkörper und deren Konvexität und damit schmaler werden zur Mitte des Wirbelkörpers hin kann die Kontaktfläche bis auf Werte der zentralen Durchmesser (B in der Breite und E in der Tiefe) über den Lendenwirbelbereich (siehe Tab. 1 Seite 9, Maße in Abb. 2 Seite 9) abnehmen und somit um bis zu 7,3 mm in der Breite (Höhe L5 46,1 mm) und 2,7 mm (Höhe L5 32,4 mm) in der Tiefe unter den Gelenkflächenmaßen liegen.

Zur Erhebung der Mindestmaße für die Kontaktfläche und deren Dimensionen wurden die Maße der beiden bereits etablierten Implantate Synex™ und MOSS™ herangezogen: (Tab. 3 und Abb. 3, Seite 12)

Tab. 3: Endplattendimensionen der Implantate Synex und Moss

	Breite	Tiefe	Kontaktfläche
Synex™	28	25	360 mm ^{2*}
Moss™ Gr. 3	28	22	302 mm ²

*ohne Berücksichtigung der zentralen Aussparung und den 6 Bohrungen

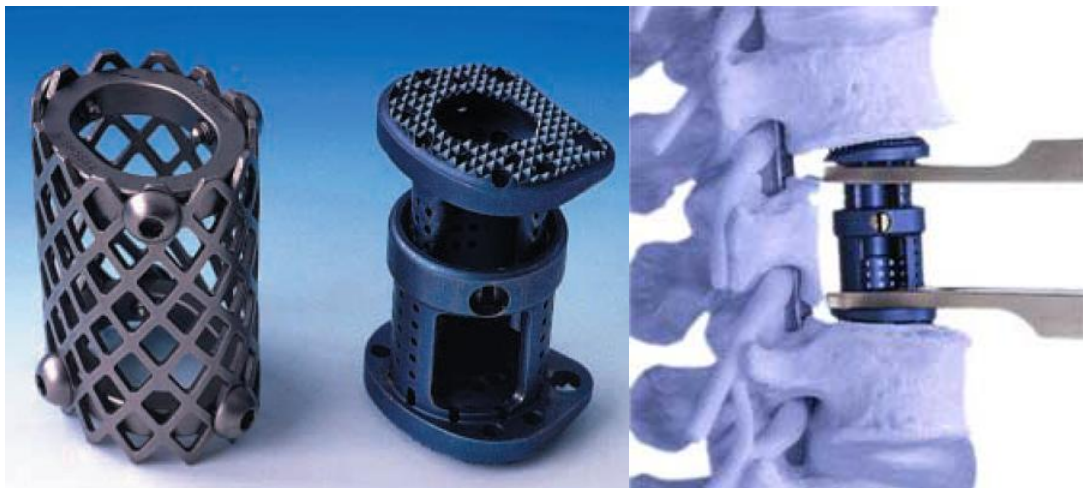


Abb. 3: Implantate MOSS™ und Synex™, Synex™ in Modell-OP

Es wurde festgesetzt, nach Implantat-Körpern zu suchen, die zwischen diesen beiden Extrema liegen mussten. Für den Bereich L5 ergab sich daher eine Breite von 28 mm (Synex™ und MOSS™) bis 46,1 mm (zentrale Tiefe L5 nach Berry, Wert B in Tab. 2, Seite 11) und einer Tiefe von 22 mm (MOSS™) bis 32,4 (zentrale Breite L5 nach Berry, Wert E in Tab. 2, Seite 11)

Tab. 4: Anforderungen an die Kontaktflächendimensionen

	Kontaktflächendimensionen
Anforderung an die Implantatbreite	28 mm bis 46,1 mm
Anforderung an die Implantattiefe	22 mm bis 32,4 mm

3.2.3 Ermittlung der Mindestkontaktfläche zwischen Implantat und Wirbelkörper

Als Basisfläche bzw. Mindestfläche galt es die Ausmaße der Kontaktstellen der Implantate MOSSTM und SynexTM zu erreichen und zu übertreffen, da diese bereits in mehreren Studien untersucht und als ausreichend definiert wurden.

Das Modell nach MOSSTM besteht aus einem Titancage, dessen Kontaktfläche alleine zu gering wäre, um ein Einsinken in den benachbarten Wirbelkörper zu verhindern. Die Einbruchstabilität bezieht dieses Implantat aus einem durch 3 Schrauben fixierten eingebrachten Titan-Innenring, durch den sich die Fläche auf etwa 302 mm² erhöht (Tab. 3 und Abb. 3, Seite 12).

Das Modell SynexTM basiert auf einem kompakten Stempel mit kleinen Erhöhungen, einer zentralen Aussparung und sechs weiteren Bohrungen im Bereich der Endplatte, so dass von einer Fläche von 360 mm² ohne Berücksichtigung der Aussparungen ausgegangen wird.

Die in der vergleichenden Studie durch Knop 2001 (Knop, Lange et al. 2001) erhobenen Messwerte zum Einsinkverhalten der beiden Titan-Implantate für Knochendichten der benachbarten Wirbelkörper von 164 mg/cm³ und 167 mg/cm³ hatten maximale Kraftaufnahmen von 4741 N bei MossTM und 5446 N bei SynexTM gezeigt. Zum Vergleich können die maximalen Festigkeiten für den Bereich T1 bis L5 einer Studie von Singer (Singer, Edmondston et al. 1995) entnommen werden. In Abhängigkeit vom Alter konnten hier Festigkeiten in axialer Belastung humaner Wirbelkörper von 4500 N für L1 bis zu 5300 N bei L4 erhoben werden.

Eine Kontaktfläche größer oder gleich der Flächen dieser beiden Implantate wird daher angestrebt und mit mindestens 300 mm² für ein BWKE-Implantat festgesetzt.

3.3 Vorbereitung der Materialproben

Die Rinderfüße wurden zunächst von ihrem Weichteilmantel befreit. Dies geschah durch Ablösen der Sehnen und Muskelzüge mit Eröffnung des distalen Metatarsale-I-Gelenks und Herauslösen des Metatarsale-I-Knochens. Der Weichteilmantel wurde verworfen, die Präparate bis zur weiteren Verarbeitung in Kochsalzlösung aufbewahrt bzw. zur Verwahrung eingefroren.

Nach Entfernen des Periosts der Diaphyse über eine Länge von ca. 10 cm wurde der Knochen einem ersten groben Zuschnitt zugeführt.

Die Schweinefemora wurden ebenfalls über ca. 10 cm von ihrer Knochenhaut befreit und unmittelbar weiterverarbeitet.

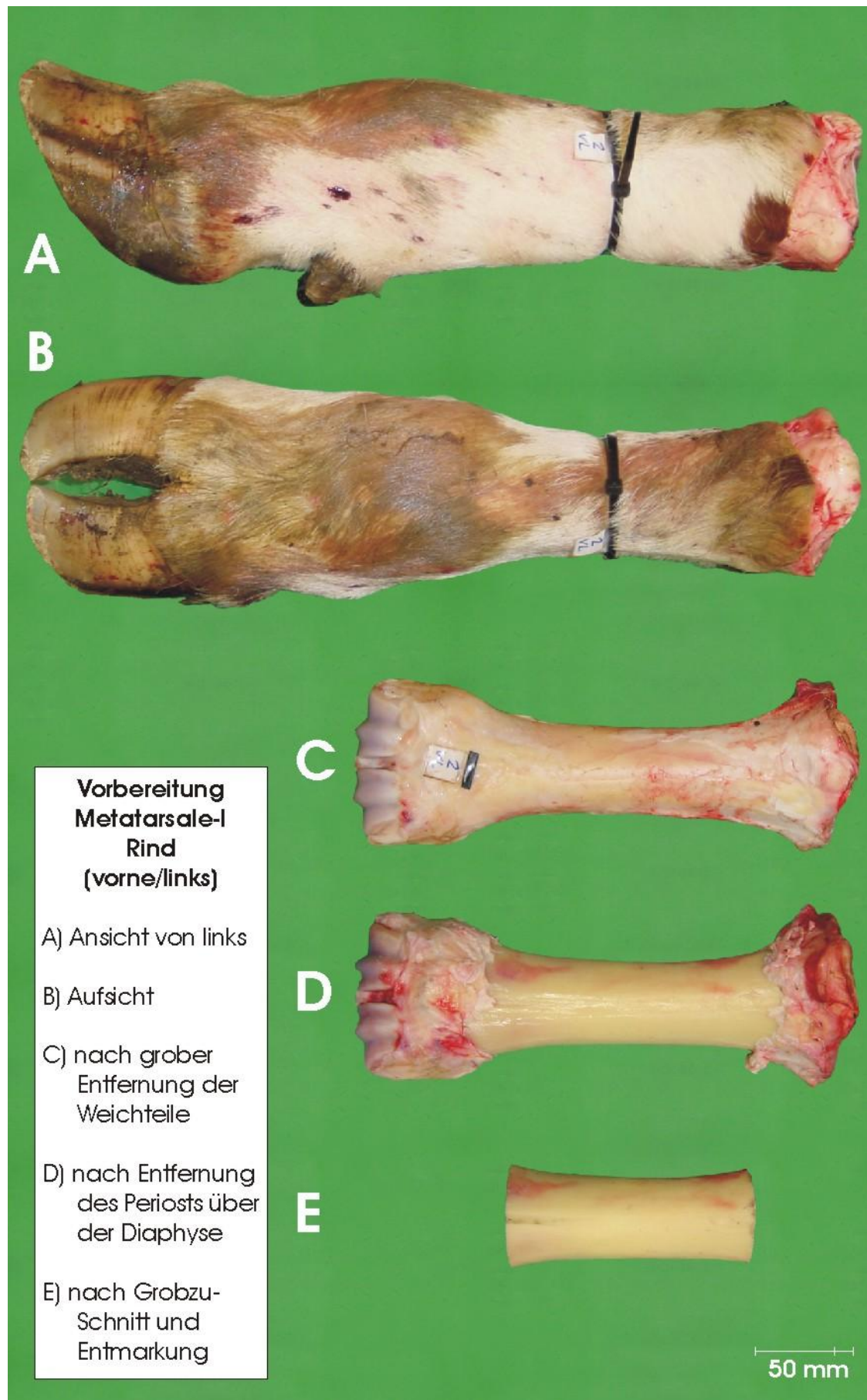


Abb. 4: Vorbereitung boviner Metatarsale-I-Präparate

3.3.1 Zuschnitt

Der Zuschnitt auf die geforderte Gesamtlänge „B“ von 65 mm (Punkt 3.2.1 S. 7) erfolgte in gleicher Art und Weise in 2 Schritten für beide Materialproben. Beide Schnitte wurden durch eine Bandsäge der Firma Elektra Beckum, Modell BAS 315 / 4 GWN 55 0,55 kW, mit einer Sägeblattstärke von 1 mm durchgeführt. Bei einem Vortrieb von ca. 5 mm/s bei gleichzeitiger Wasserkühlung war ein Zuschnitt ohne nennenswerte Temperaturbildung am Präparat möglich. Die Schnittkanten waren glatt und sichtbare Aussplitterungen oder Verletzungen der Kompakta konnten nicht festgestellt werden.

Schritt 1: Grobzuschnitt

Um die Diaphysen der bovinen Metatarsale-I-Knochen und Schweinefemora dem Feinzuschnitt zuführen zu können wurden zunächst die Gelenkregionen mit Hilfe der Bandsäge abgetrennt. Es wurde darauf geachtet, nahezu parallele Schnittkanten und eine Diaphyse von ca. 8-10 cm mit annähernd gleichen proximalen wie distalen Dimensionen an den Schnittflächen zu erhalten.

Durch den groben Zuschnitt mit Eröffnung der Markräume war es nun möglich, das Knochenmark und kleinere die Kompakta durchlaufende und im Markraum endende Gefäße zu entfernen und das Präparat mit Kochsalzlösung zu reinigen.

Schritt 2: Feinzuschnitt

An die Feinzuschnitte wurden folgende Ansprüche gestellt:

- Die Endflächen mussten annähernd gleiche Dimensionen aufweisen
- Zueinander parallele proximale und distale Endflächen
- Proximale und distale Endflächen mussten senkrecht zur Längsachse der Diaphyse stehen

Probleme aus diesen Ansprüchen wurden folgendermaßen gelöst:

Durch organischen Wuchs der Ausgangsmaterialien ist es nahezu unwahrscheinlich, bei einer festgelegten Länge von 65 mm gleiche Breiten und Tiefen an den proximalen und distalen Endflächen zu erhalten. Es wurde daher lediglich die Breite des Präparats beachtet und die Markierungen für die transversalen Schnitte auf dieser Basis in 65 mm Entfernung gesetzt.

Der durch gleiche Breite der Endschnitte als Differenz in der Tiefe entstandenen Abweichung des Körpers von der Idealform eines Zylinders wurde entgegnet,

indem die Schnittebenen so exakt wie möglich senkrecht zur Längsachse des Körpers ausgerichtet wurden.

Zu diesem Zweck musste eine Einspannvorrichtung entwickelt werden, in der es möglich war die Rohkörper zum einen zu fixieren, um ein Verrutschen zu verhindern, zum Anderen um die Differenzen in der Tiefe auszugleichen.

Einspannvorrichtung zum Feinzuschnitt der BWKE-Implantate

Die Einspannvorrichtung besteht aus einer verwindungsfreien Edelstahlgrundplatte mit den Maßen 120 mm x 130 mm (Abb. 5, 6 und 7, Seite 18, 19). Mit einem Abstand von 30 mm vom Grundplattenrand sind zwei Vertiefungen von jeweils 80 mm und einer Breite von 5 mm zur Aufnahme des Sägeblattes angebracht. Der Abstand der beiden Ausschnitte beträgt 60 mm und ermöglicht den Zuschnitt auf eine exakte Implantatlänge von 65 mm unter Berücksichtigung des Sägeverschnittes von 1 mm.

Zum Einspannen des Präparats sind zwei Bügelvorrichtungen im Abstand von 50 mm innerhalb der Sägeblattaussparungen angebracht. Ein Verrutschen wird durch festes Anziehen der vier Flügelschrauben und durch an den Kontaktstellen mit dem Implantat angebrachte Gummierungen verhindert.

Da das Präparat mit seiner flachen Rückseite zur Grundplatte fixiert wird erfolgt die Horizontalausrichtung zum Ausgleich der differenten Tiefen durch Erhöhung der Gummierung an einer Kontaktstelle mit der Bodenplatte. Dieser Niveaueausgleich hat zur Folge, dass der resultierende Körper eine senkrechte Ausrichtung der Längsachse zu den Grund- und Deckschnitten hat (Abb. 8, Seite 20).

Nach sorgfältiger Ausrichtung auf der Grundplatte ist es nun möglich die Einspannvorrichtung am Anschlag der Bandsäge entlang zu führen und unter Berücksichtigung der Sägeblattstärke parallele Schnitte zueinander und zur Längsachse des Präparates mit einer Implantatlänge von 65 mm zu erhalten.

Im Nachhinein stellte sich heraus, dass trotz geringer Abweichungen in der Tiefe der Implantatenden die Kontaktfläche durch leichte Zunahme der Kompaktastärke über diesem Bereich nur geringfügig abwich.

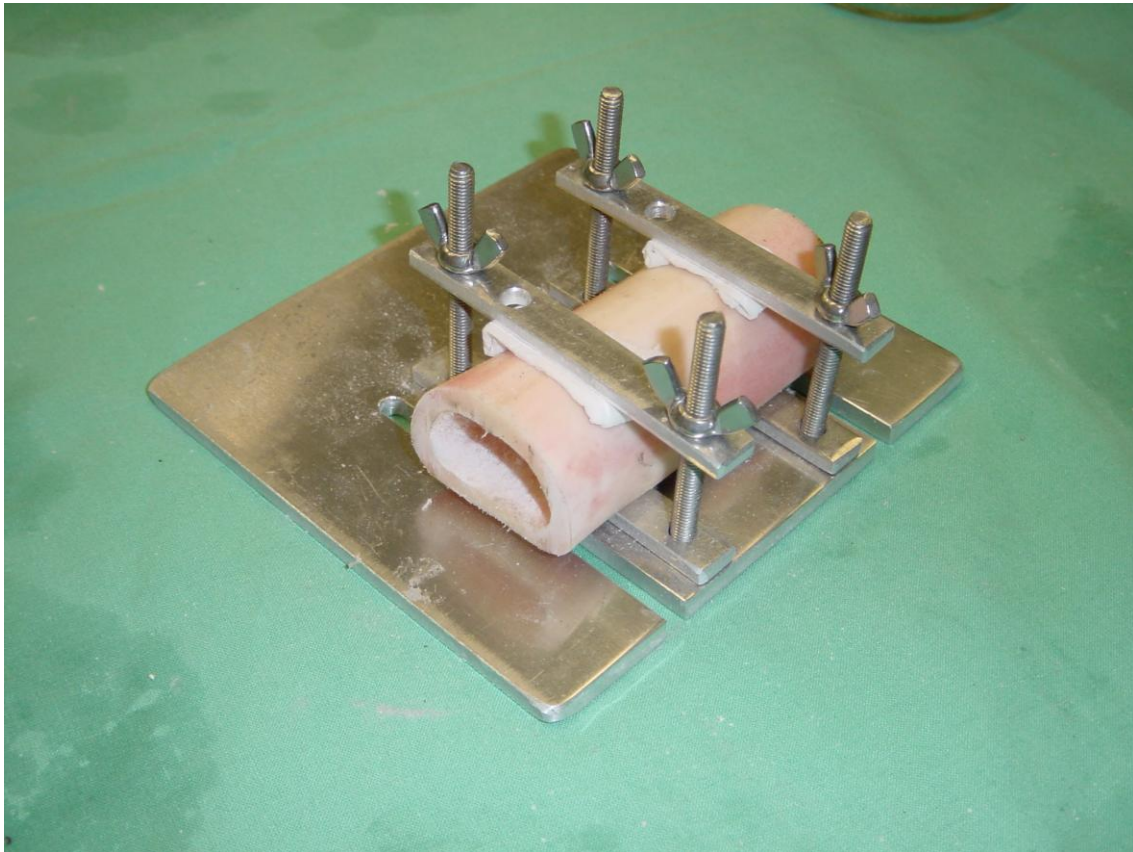


Abb. 5: Eingespannter Körper nach Grobzuschnitt

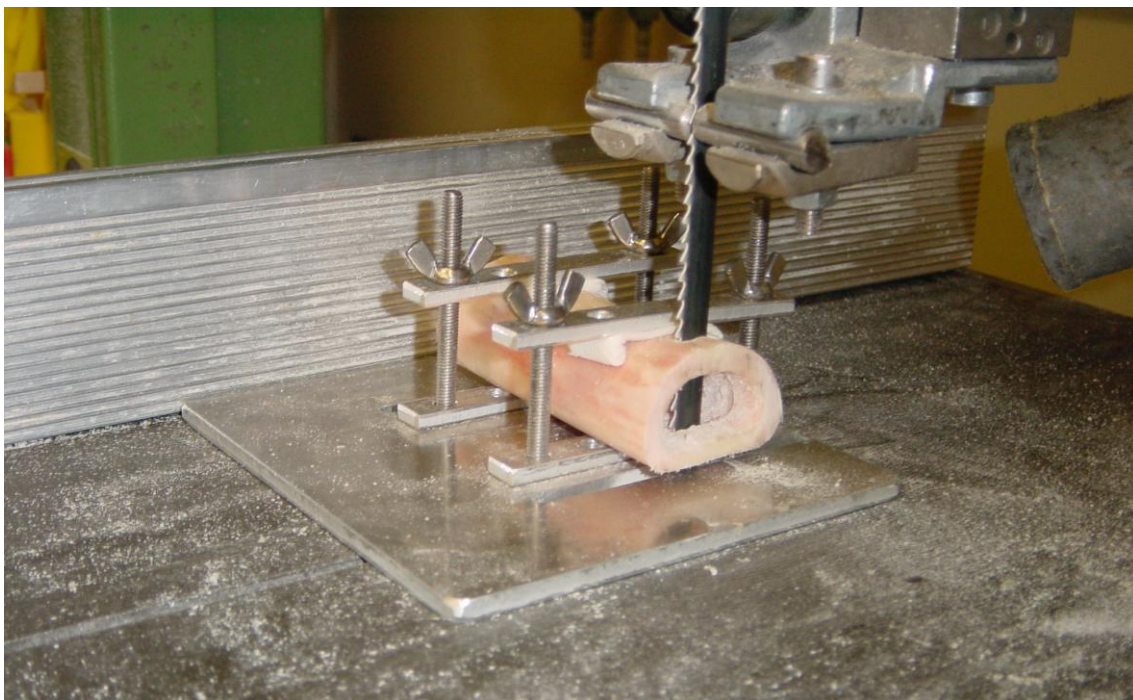


Abb. 6: Feinzuschnitt auf endgültige Präparatlänge von 65 mm

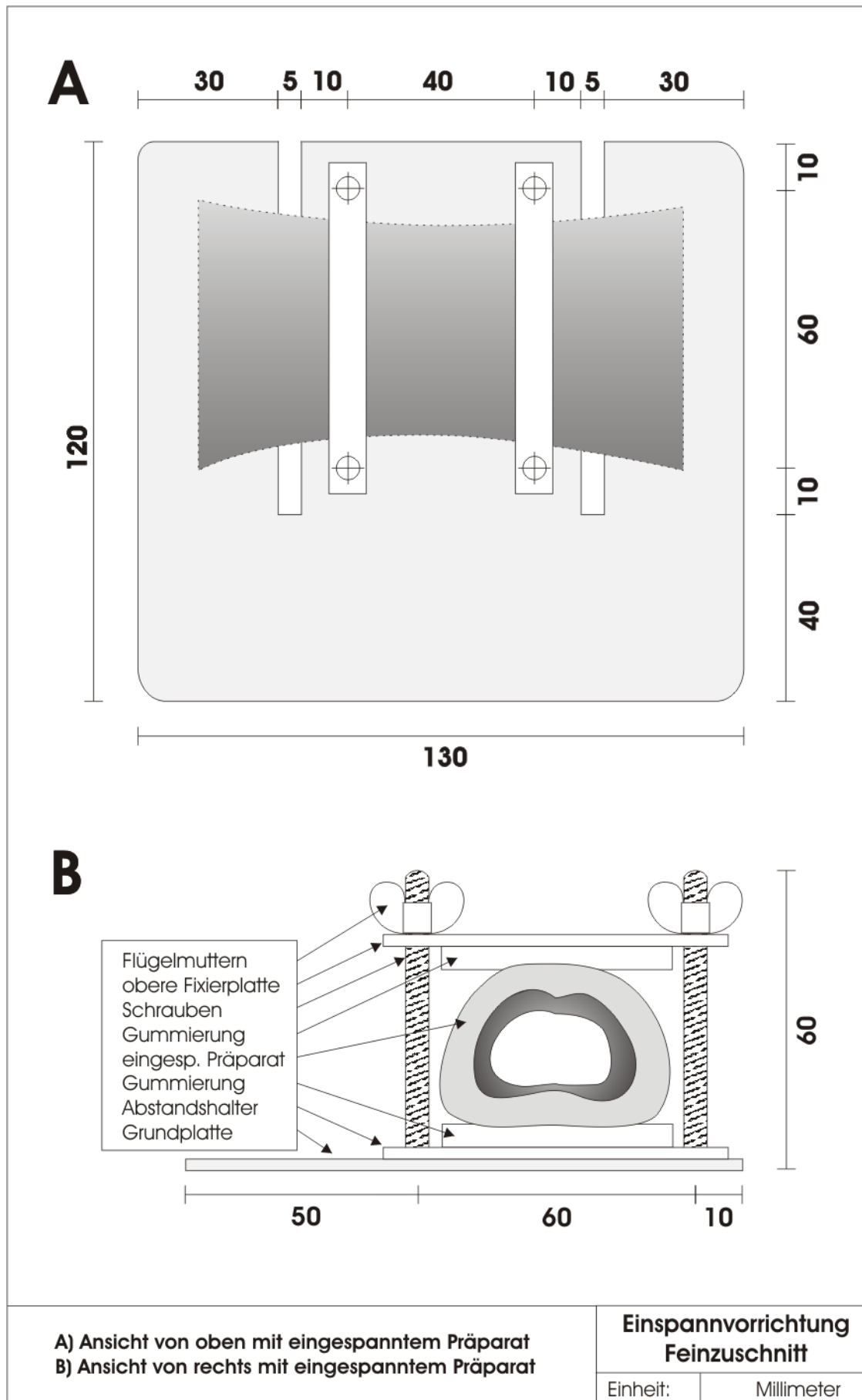


Abb. 7: Vorrichtung zum Feinzuschnitt, Risszeichnung

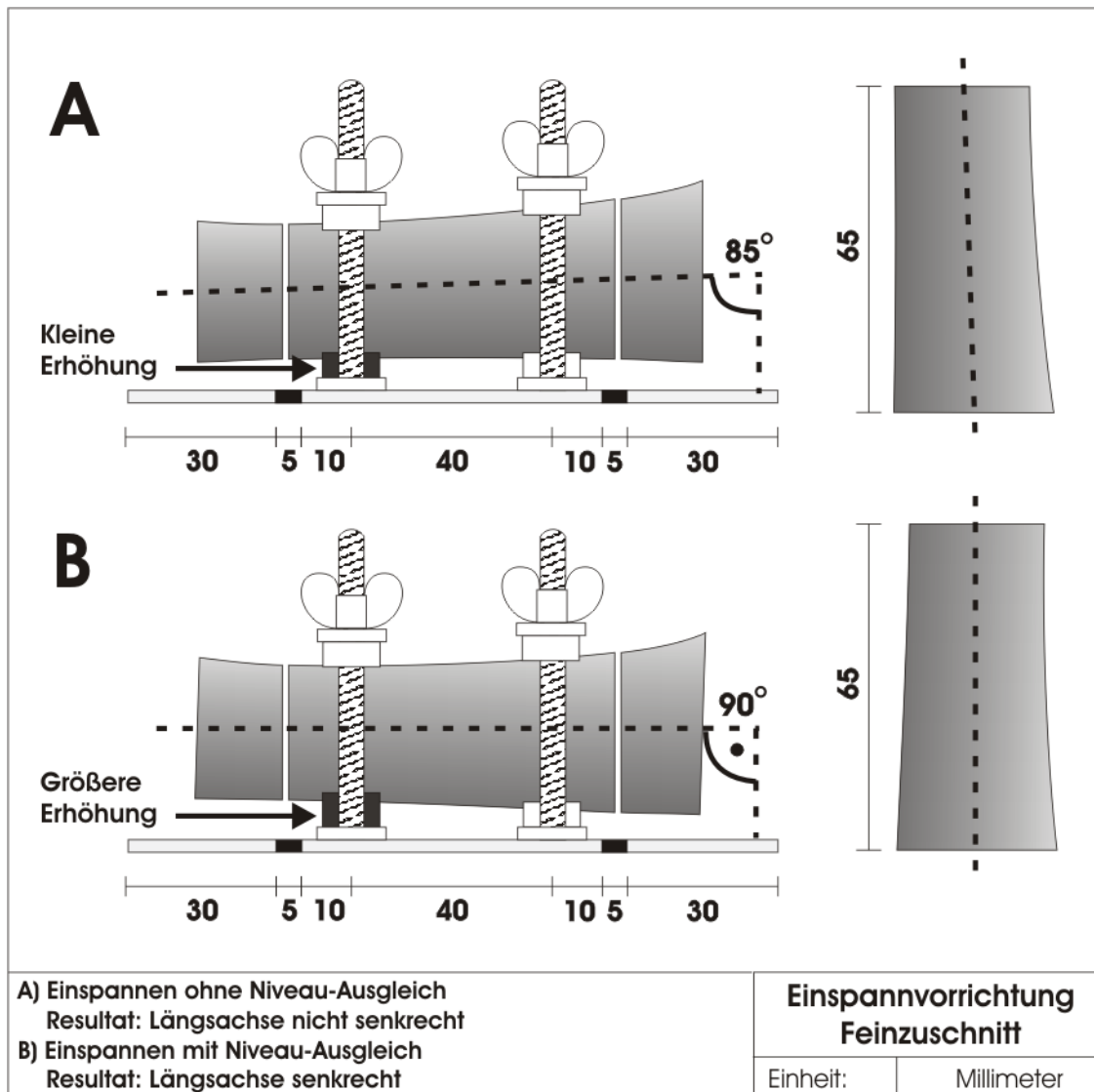


Abb. 8: Feinzuschnitt unter Berücksichtigung differenter Tiefen der beiden Schnittkanten

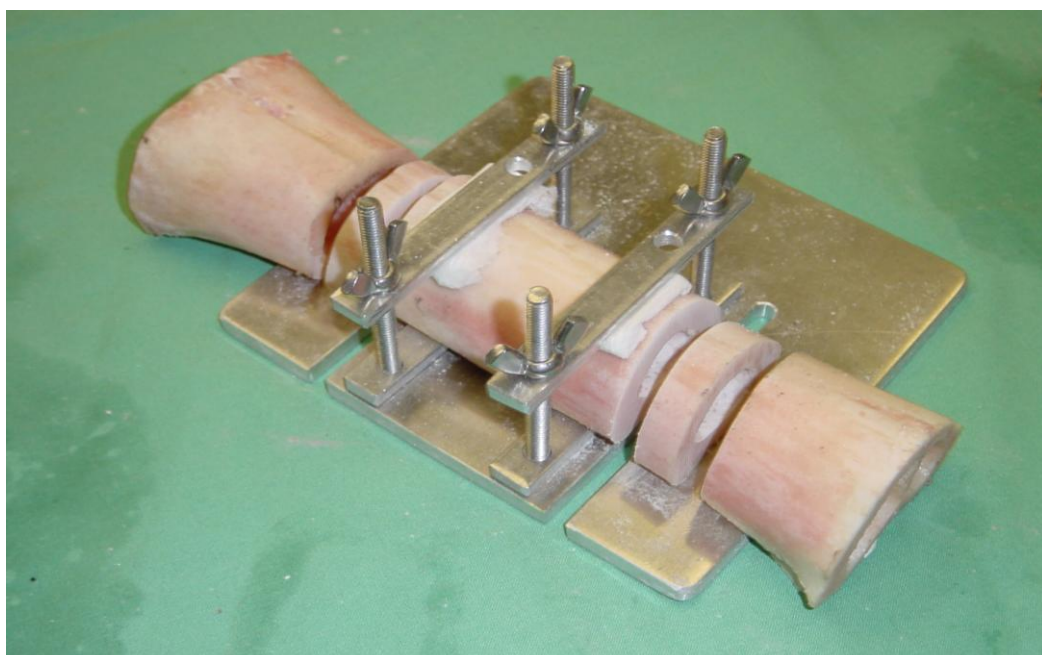


Abb. 9: Gesamtansicht: Boviner Metatarsale-I-Knochen nach Grob- und Feinzuschnitt

3.3.2 Weiterverarbeitung durch Bohrung/Fräsung/Fensterung

Die Weiterverarbeitung der nun zur Verfügung stehenden Rohkörper der BWKE-Implantate erfolgte durch Materialabtrag mittels Bohrungen, Fräsungen und Fensterungen.

Markierung der Bohrlöcher/Fräslöcher

Um die vorzunehmenden Veränderungen am 45 mm messenden Mittelstück der Präparate rekonstruierbar darzulegen musste zunächst eine Vorrichtung zur winkelbasierten Anzeichnung der Bohrungen/Fräsungen entwickelt werden (Abb. 10, 11 und 12, Seite 22 und 23).

Basis der Vorrichtung ist ein um eine zentrale Achse rotierender Drehteller mit Winkeleinteilung im Grad-Bereich. In Fortführung der Rotationsachse befindet sich eine Gewindestange mit der Möglichkeit, abschließend eine Unterlegscheibe und eine Flügelmutter aufzuschrauben, um den zentral auf den Drehteller aufgesetzten Rohkörper unseres BWKE-Implantats durch axialen Druck zu fixieren.

Neben dem Drehteller ist auf der gemeinsamen Basisplatte eine Aluminium-Schiene mit einem in der Höhe beweglichen Schlitten zur Aufnahme eines Markierungsstiftes angebracht, dessen Ausrichtung in Richtung auf das Zentrum des Drehtellers zeigt. Anhand einer mm-Skala mit Nullpunkt der Markierungsstiftspitze auf der Höhe der Standfläche des Rotationstellers ist es möglich, Markierungen in beliebigen Höhen parallel zur Grundfläche des eingespannten Körpers bzw. bei fixierter Grundplatte rotationsachsenparallele senkrechte Markierungen vorzunehmen.

Die Rotationsachse wurde bei den Rinderpräparaten so gewählt, dass sie auf einer gedachten Mittellinie der oberen Schnittfläche in sagitaler Richtung etwa auf einem Drittel dieser Linie von der Rückseite aus gesehen zum Liegen kam (Abb. 12, Seite 23, Bild B). Durch die Wahl dieser Achse als Rotationsachse lagen die von ihr entferntesten und im späteren Säulenmodell die die 3 Säulen begrenzenden Punkte des Implantats etwa auf einer Kreislinie und sämtliche winkelbasierten Bohrungen wurden auf dieses Zentrum ausgerichtet vorgenommen (Abb. 12, Seite 23 Bild C).

Da die porcinen Femora nahezu rund waren konnte hier die zentrale Achse wesentlich einfacher festgelegt werden.

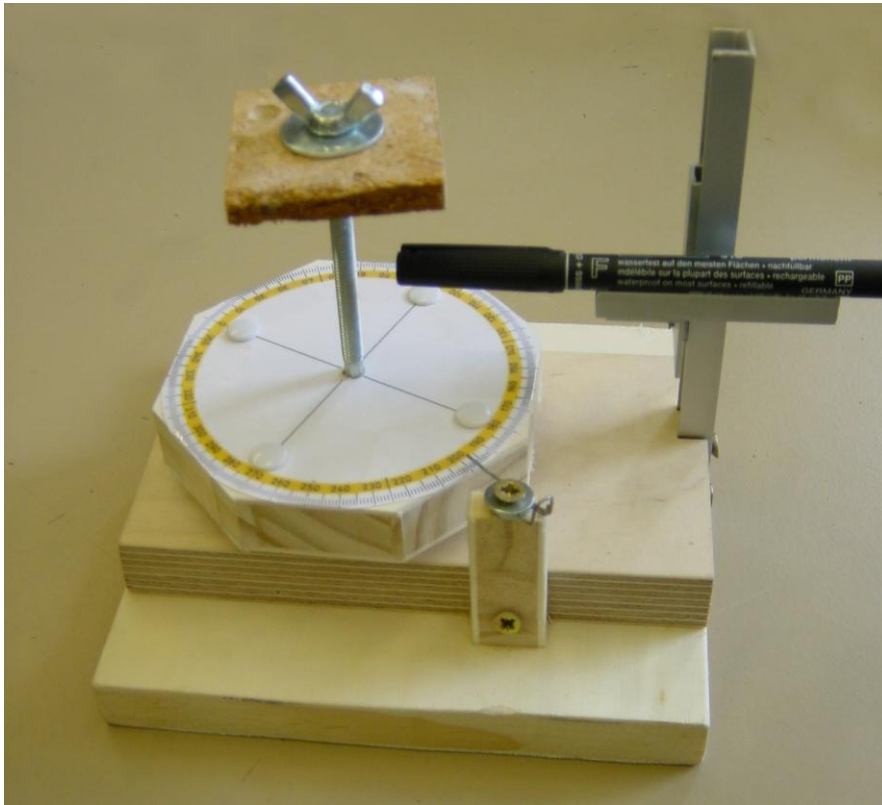


Abb. 10:
Vorrichtung zur
Bohrungsmar-
kierung

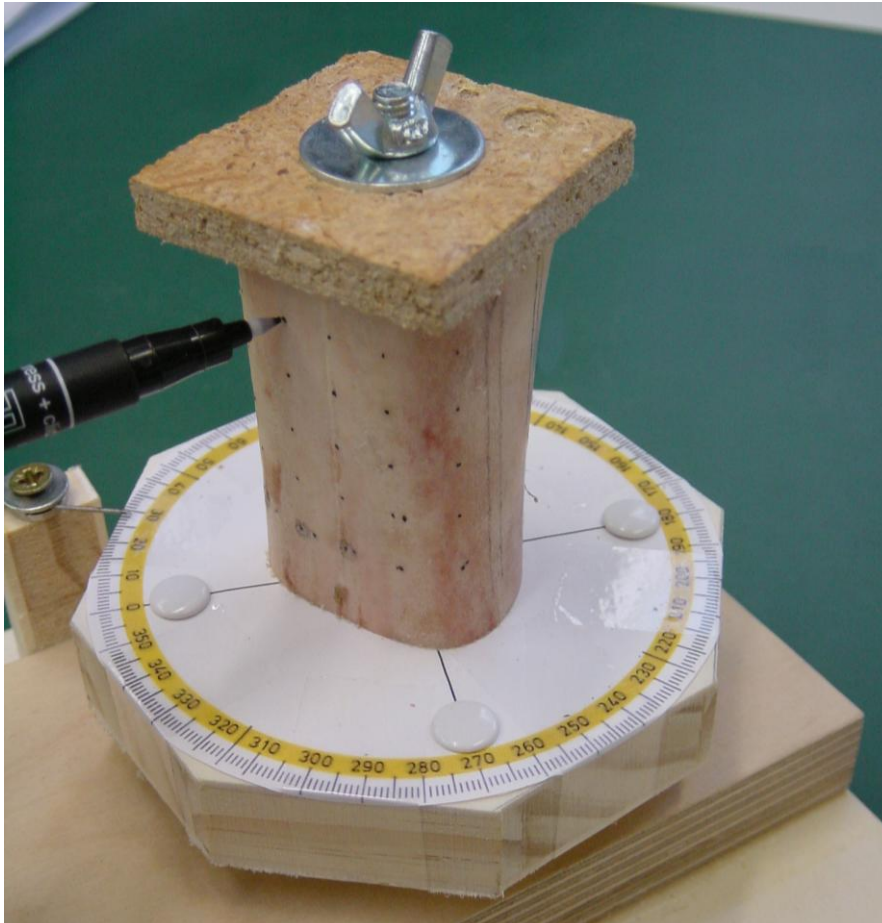


Abb. 11:
Markierung der
Bohrungen

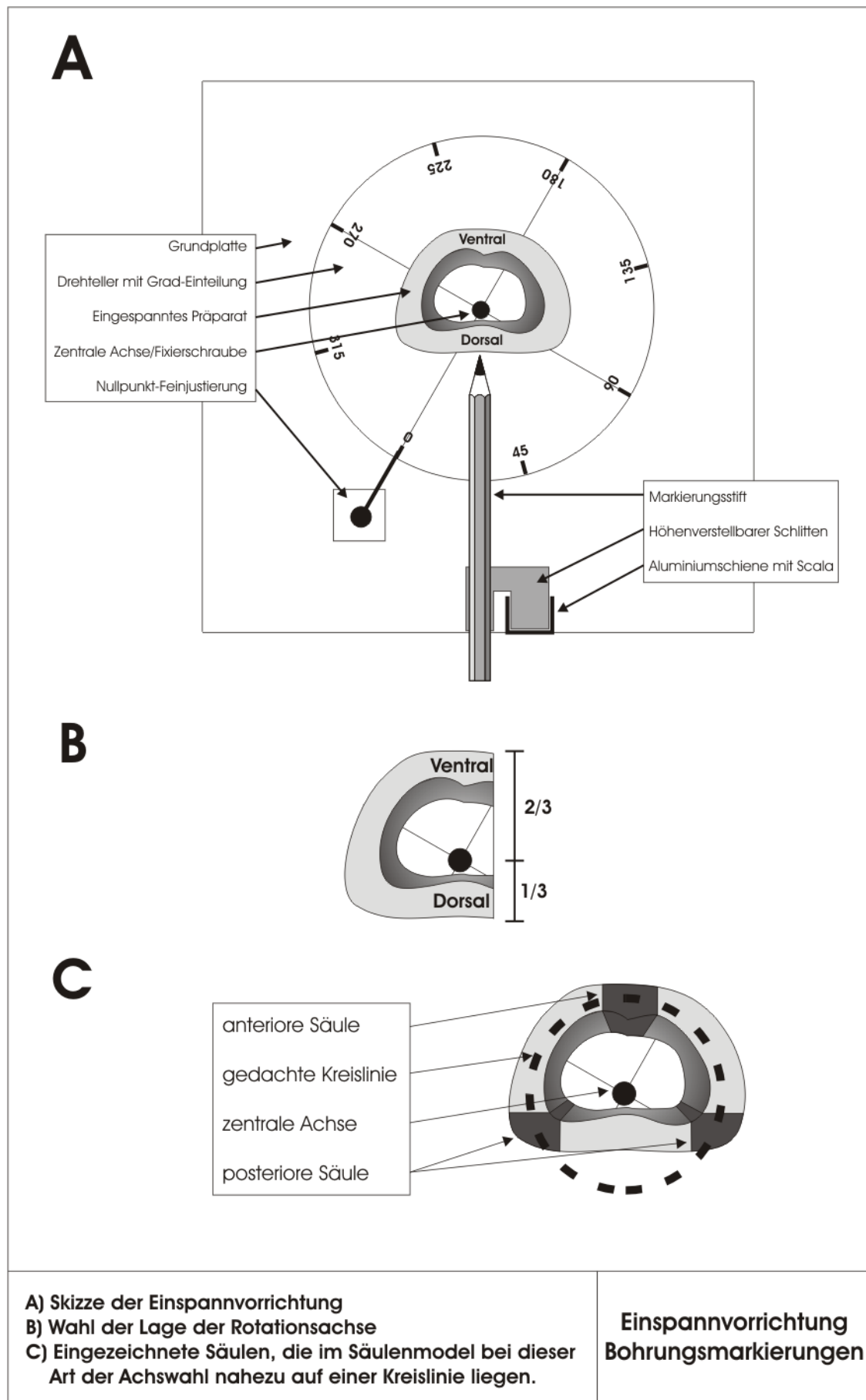


Abb. 12: Skizze der Vorrichtung und Wahl der zentralen Achse beim Rinderpräparat

Nach Erstellung einiger Prototypen wurde die beschriebene winkelbasierte Anzeichnung durch Entwicklung eines „Säulenmodells“ wegen dessen günstigeren und prognostizierbareren statischen Eigenschaften verlassen.

Bohrungen

Sämtliche Bohrungen wurden mithilfe eines Standbohrers der Firma Optimum, Modell „Opti B 16T“ mit 0,75 kW mit 1000 bis 3000 U/min und unterschiedlichen Bohrern unter ständiger Wasserkühlung der Präparate mit Kochsalzlösung vorgenommen. Zum Einsatz kamen die Bohrergrößen 5 mm und 8 mm in Ausführungen handelsüblicher Edelstahl- und Holzbohrer. Die Präparate wurden in einem modifizierten Schraubstock eingespannt (Abb. 13 und 13a, Seite 25) bearbeitet, um ein Abgleiten zu verhindern und Bohrungen im festgelegten Winkel vornehmen zu können.

Die besten Ergebnisse konnten bei 3000 U/min unter dem Einsatz von Holzbohrern erzielt werden. Die Bohrungen ließen sich einfach vornehmen und durch die hervorstehende Führungsspitze der Holzbohrer hervorragend platzieren. Im Gegensatz zu den Edelstahlbohrern konnten ohne nennenswerte Hitzeentwicklung exakte Bohrkanäle ohne Splitterung oder Beeinträchtigung der umgebenden Kompakta realisiert werden.

Die Bohrergröße wurde für das vorläufige Endprodukt des BWKE-Implantats auf 5 mm festgesetzt. Bei dieser Größe ließen sich ohne größere Überschneidungen der Bohrkanäle mit Aussparung der tragenden Säulen insgesamt 7 Bohrungen pro Ebene einbringen.

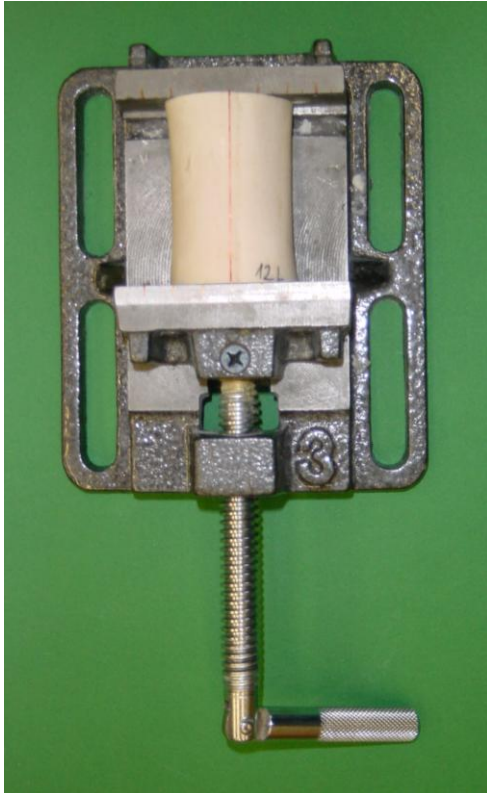


Abb. 13: Zur Bohrung eingespanntes Präparat



Abb. 13a: Eingespanntes BWKE- Implantat

Fräsungen

Im Prozess der Designfindung und mit Einzug des Säulenmodells wurden Versuche unternommen, Kompakta in Rillenform herauszunehmen.

Trotz Einsatz verschiedener scharfer Fräsköpfe (Oberfräsen) in den Größen 5 mm und 8 mm konnten neben mangelnder Fixiermöglichkeit für diese Arbeit und mit dem zur Verfügung stehenden und bereits beschriebenen Standbohrer keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt werden.

Die Temperaturen während der Bearbeitung erreichten trotz Kühlung mit Kochsalzlösung nicht tolerable Werte und ein sauberes Arbeiten mit wiederholbarer und dadurch vergleichbarer Herstellung von Prototypen war nicht möglich.

Versuche einer Bearbeitung mittels Fräsungen wurden daher bereits nach Herstellung des ersten Design-Prototyps aufgegeben.

Fensterungen

Als dritte Möglichkeit zur Bearbeitung der Prototypen wurden Versuche unternommen, Knochenkompakta mittels Fensterung zu entfernen.

Überlegungen waren hierbei die Kompakta auf ein Minimum zu reduzieren, indem lediglich die Haupt-Trajektionslinien der Belastung in vivo simuliert werden sollten. Fensterungen wurden nach einigen Prototypen wegen der Nachteile erheblicher Hitzeentwicklung und mangelhafter Reproduzierbarkeit verworfen und nicht weiter verfolgt (Beispiel: Vorversuch Rind, Präp. 6, Seite 41).

3.3.3 Behandlung der BWKE-Implantate

Soweit nicht die Möglichkeit zur unmittelbaren Weiterverarbeitung bestand wurden die Präparate eingefroren und zwischengelagert.

Die Entfettung und Sterilisierung der BWKE-Implantate erfolgte über folgende Schritte:

- Behandlung mit Aceton zur Entfettung/Keimabtötung
- Auslüften des Knochenpräparats
- Autoklavieren

Tiefrieren

Soweit wegen des Zeitaufwandes zur Herstellung einzelner Prototypen nicht unmittelbar weiterverarbeitet, wurden die verwendeten Spendermaterialien nach der Entnahme und zwischen den einzelnen Bearbeitungsschritten luftdicht und im tiefgekühlten Zustand für höchstens 3 Monate aufbewahrt, um autolytische Stoffwechselaktivitäten und Veränderungen des Wassergehalts zu verhindern. Die Temperatur der Tiefkühlung betrug -25°C.

Azetonbehandlung und Auslüftung

Die Azetonbehandlung diente der Entfettung und Entfernung von Prionen, dem Wasserentzug, der Abtötung von Mikroorganismen durch Permeabilisierung von Zellwänden und der Verminderung antigener Eigenschaften der Kortikalis.

Verwendet wurde ein Tauchbad mit Aceton 99,9% für 48 Stunden. Die Entfernung des Acetons aus der Kortikalis erfolgte durch Lüften bei Zimmertemperatur für 24 Stunden.

Autoklavieren

Die Autoklavierung der acetonebehandelten BWKE-Implantat-Rohkörper im Anschluss an die Bearbeitung wurde unter Verwendung eines Tischautoklaven (Modell 3850 EL, Tuttnauer Co. Ltd.) bei einer Temperatur von 121 °C und 3 bar Dampfdruck für 20 min. durchgeführt.

Mit doppelt eingeschweißten BWKE-Implantaten durchgeführt diente die Prozedur der Abtötung von Keimen und damit einer implantationsfertigen Bereitstellung, wie sie im klinischen Alltag für Knochenimplantate üblich wäre.

3.4 Registrierung morphologischer Kenndaten

Zur morphologischen Charakterisierung wurden neben linearen Maßen die Volumina bzw. entfernte Kompakta der BWKE-Implantate und Kontaktflächen an den Enden bzw. über den Schaft-Verlauf der Körper gemessen. Die Minima und Maxima der Kortikalisdicke wurden für beide Enden der BWKE-Implantate bestimmt. Die resultierenden Daten sind unter Ergebnisse (Punkte 4.1. und 4.2 ab Seite 34) in tabellarischer Form vermerkt.

Volumina/Masse/Spezifisches Gewicht

Kenndaten der BWKE-Implantate wurden anhand der Rohkörper von 65 mm erhoben und nach Einbringen der Bohrungen wiederholt.

Zur Berechnung des spezifischen Gewichts der Körper wurden das Gewicht G mit Hilfe einer Waage auf hundertstel Gramm und das Volumen V durch Messung des Überlaufes bei Eintauchen des Körpers in Wasser bestimmt.

$$\text{Spezifisches Gewicht } \gamma = G/V$$

Die Messungen wurden bei Zimmertemperatur vorgenommen.

Flächenberechnungen

Die Flächenberechnungen stellen insofern ein Problem dar, da die organisch gewachsenen Körper in ihrer Form jeweils leicht abweichen, woraus schlecht in geometrischen Formen ausdrückbare Kontaktstellen resultieren.

Zu diesem Zweck wurde eine freie Software der Firma Scion Corporation (www.scioncorp.com) zur Flächenberechnung eingesetzt (Abb. 14, S. 28). Die Software Scion Image Beta 4.02 WIN bietet die Möglichkeit pixelgenau und anhand eines eingebrachten Maßstabes Flächen von Fotos/Scans/Videodaten zu ermitteln und auszugeben.

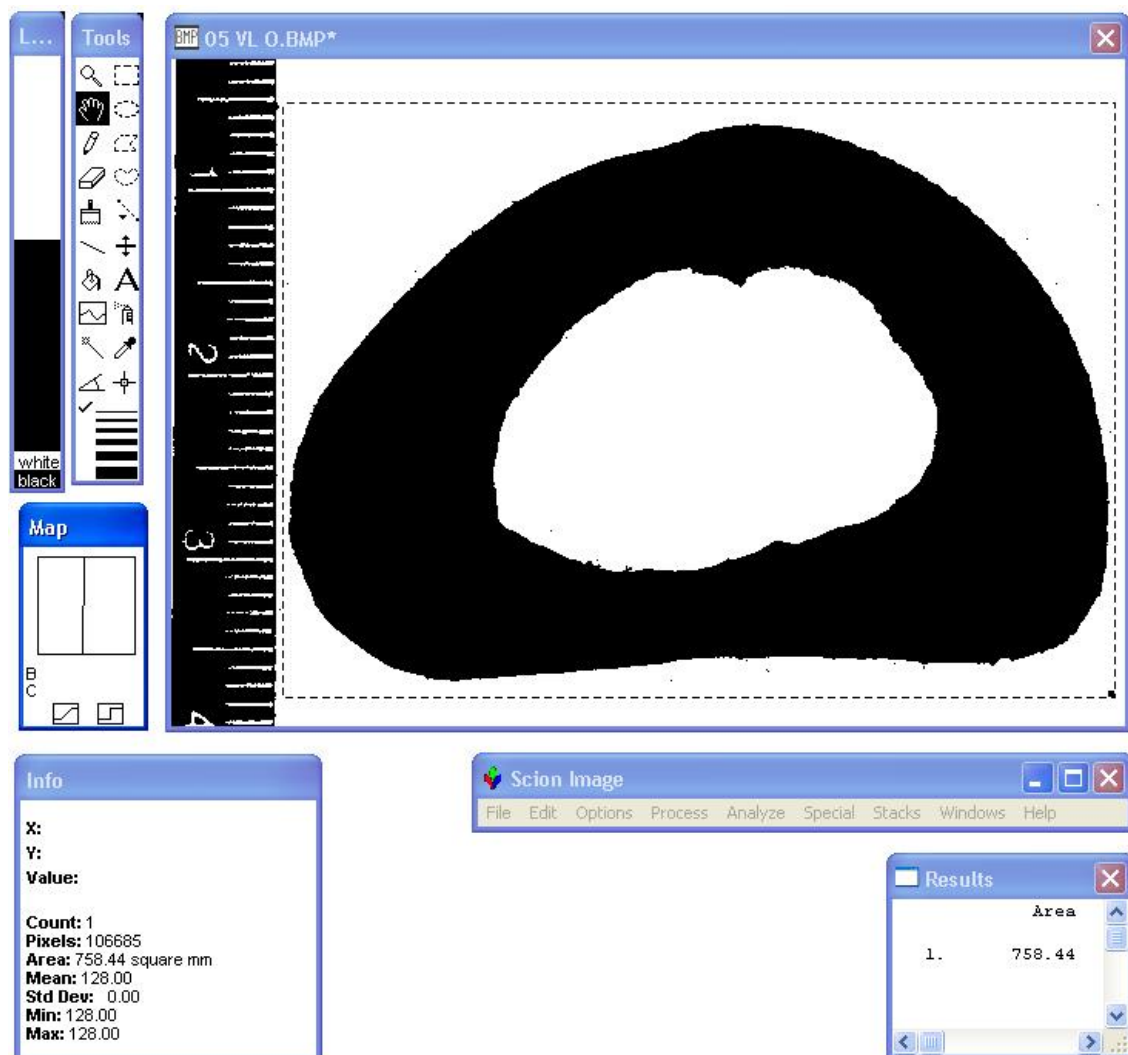


Abb. 14: Screenshot der Software Scion Image Beta 4.02

Die proximalen und distalen Schnittflächen wurden mit Hilfe eines Scanners (Canon Canoscan N650U) in einer Auflösung von 300dpi als Schwarz-Weiß-Bild unter Lichteinfall eingescannt. Durch den Lichteinfall auf durch die BWKE-

Implantatkörper nicht verdeckte Fläche ergab sich ein deutlicher Kontrast, der von der Software ohne weitere Nachbearbeitungen der Bilder erkannt werden konnte. Zur Skalierung wurde bereits beim Scan-Vorgang ein Maßstab in alle Bilder eingebracht, anhand dessen die resultierende Fläche berechnet werden konnte.

3.5 Materialprüfung

Die mechanischen Eigenschaften der kortikalen Präparate wurden im Rahmen der Materialprüfung anhand zweier Testmethoden untersucht. Vorversuche zur Festlegung auf ein vorläufig endgültiges BWKE-Implantat-Design wurden als axialer Druckversuch bis Erreichen des Testlimits von 18000 N oder Bruch des Präparats vorgenommen. Eine finale Testreihe nach Festlegung auf das endgültige Säulenmodell wurde zudem als zyklische Belastungseinheit durchgeführt.

3.5.1 Materialprüfmaschine

Der Materialprüfung diente uns eine Universal-Prüfmaschine der Firma Frank, Typ 81806 EDC 100, mit PC-Auswertung durch die Software Frankwin (Abb. 15, Seite 30).

Die Maschine ist nach DIN 51220 und 51221 Kl. 1 ausgeführt und ermöglicht Zug-, Druck- und Biegeversuche mit gleichmäßiger und ruhender sowie schwellender Beanspruchung. Durch Einsatz verschiedener Maschinenköpfe und Vorrichtungen zur Fixierung der zu testenden Präparate ergibt sich ein weites Einsatzspektrum.

Softwareseitig lassen sich Parameter wie Schlittengeschwindigkeit, Belastungsgrenzen und einfache oder zyklische Programme an die jeweiligen Versuchsanforderungen anpassen.

Während der Belastungen werden kontinuierliche Kraft/Weg-Diagramme aufgezeichnet und zusätzlich in tabellarischer Form als Text-Datei zur statistischen Weiterverarbeitung mit Importmöglichkeit in Programme wie SPSS und Excel abgelegt.

3.5.2 Prüfung der maximalen axialen Belastbarkeit der Präparate

Die axialen Belastungstests bis zum Testlimit von 18000 N bzw. Bruch des Implantatkörpers bedurften keiner Einspannung der Präparate, da ein Verrutschen nach sorgfältiger Platzierung der Körper nicht möglich war. Zur gleichmäßigen

Verteilung der Kräfte wurde ein Maschinenkopf eingesetzt, durch den die Kompressionskräfte über eine zentrale Kugellagerung gleichmäßig auf Kontaktstellen des Implantats übertragen werden konnten. (Abb. 16 und 16a, S.31)



Abb. 15: Frank Universalprüfmaschine

**Abb. 16 Kugelgelagerter Maschinenkopf****Abb. 16a Eingespanntes BWKE-Implantat**

Bei den axialen Belastungstests wurde softwareseitig mit folgenden Parametern gearbeitet:

Maximale Belastung: 18000 N

Stempelgeschwindigkeit: 2 mm/min konstant bis Bruch

Die Aufzeichnung erfolgte bis zum Abbruch des Druckversuchs durch die vorgegebene Maximalbelastung von 18000 N bzw. bei Bruch des Präparates in Form kontinuierlicher Kraft/Weg-Diagramme.

Als Abbruchkriterium wurden Materialbruch bzw. Überschreiten der Belastbarkeit mit 18000 N festgesetzt.

Als Versagen oder Zeichen einer Materialermüdung des Implantatkörpers sollten Verformungen bzw. Eintauchung von mehr als 5 mm bzw. Bruch des Präparats gelten.

3.5.3 Prüfung der Materialermüdung unter zyklischen axialen Belastungen

Zur Prüfung der Materialermüdung wurden zyklische Tests mit einer Serie des finalen Designs durchgeführt. Um eine Dislokation während der Zyklen zu vermeiden wurden die Präparate mit ihrem distalen Ende ca. 1 cm tief in einen mit aushärtendem Kunststoff gefüllten Aluminiumbehälter eingebettet, der mit dem Fuß der Maschine durch Verschraubung verbunden war.

Bei den zyklischen Belastungstests wurde softwareseitig mit folgenden Parametern gearbeitet.

Belastungsgrenze Entlastung:	0 N
Belastungsgrenze Belastung:	10000 N
Belastungszyklen:	1000
Stempelgeschwindigkeit:	50 mm/min konstant

Die Aufzeichnung erfolgte bis zum Versuchsende nach 1000 Zyklen unter kontinuierlicher Erfassung der Kraft/Weg-Diagramme.

3.5.4 Statistik

Mit Hilfe der gewonnenen Maßdaten der Implantat-Rohkörper sowie der Absolutwerte der Bruchkraft in Newton wurden folgende statistischen Werte ermittelt:

Der *Mittelwert* (arithmetisches Mittel) ist die Summe aller Beobachtungen einer Messreihe geteilt durch die Anzahl der Beobachtungen.

Der *Median* ist der Wert, der in einer Liste nach Größe geordneter Werte in der Mitte steht mit dem Vorteil zum Mittelwert stabiler gegenüber Ausreißern zu sein.

Die *Standardabweichung* (S) ist die Wurzel der quadrierten Abweichungen vom Mittelwert. Im Gegensatz zur Varianz gibt sie die Streuung in der Einheit der Grundgrößen wieder. Wegen kleiner Grundgesamtheiten im Rahmen der Untersuchungen dieser Arbeit wurden mit dem Nenner (n-1) gearbeitet, um die Streuung der Grundgesamtheit nicht systematisch zu unterschätzen.

Das *Minimum* (Min) und das *Maximum* (Max) ist der jeweils geringste und höchste Wert einer Messreihe.

4 Ergebnisse

Da in der Literatur keine morphologischen Daten zum Metatarsale des Rindes und Femur des Schweins existieren, mussten Dimensionen, Gewicht, Kortikalisdicken und Kontaktflächen innerhalb einer blinden Stichprobe von insgesamt 7 Individuen des Rindes und 12 Präparaten des Schweins ermittelt werden.

Die Hauptversuche wurden in 3 Testreihen zu je vier Präparaten mit Rindermaterial durchgeführt, wobei auch hier zunächst die Morphometrie einer nach den Kriterien Geschlecht (weiblich), Herkunft (Vorderfüße) und Alter (16-34 Monate) ausgesuchten Kohorte von 23 Präparatepaaren erfasst wurde.

4.1 Rohdaten des bovinen Metatarsale

4.1.1 Kortikalisdicke über den Schaftverlauf von distal nach proximal

Zur Messung des Verlaufs der Kortikalisdicke über den Schaft eines ausgewählten bovinen Metatarsale-I wurde zunächst ein Präparat von ca. 120 mm Länge nach Grobzuschnitt mit Hilfe der Bandsäge in 5 mm dicke Scheiben geteilt. Die Schnittflächen jeder Scheibe wurden eingescannt und vermessen (Abb. 17, Seite 35). Es handelt sich hierbei um den rechten vorderen Metatarsaleknochen-I eines Rindes im Alter von 16 Monaten.

Da nur die Dicke der Kompakta beurteilt werden sollte wurden die Schnittflächen 1-6 und 20 wegen Spongiosa-Anteilen in den gescannten Bilddateien in der Tabelle (Tab. 5, Seite 35) nicht erfasst.

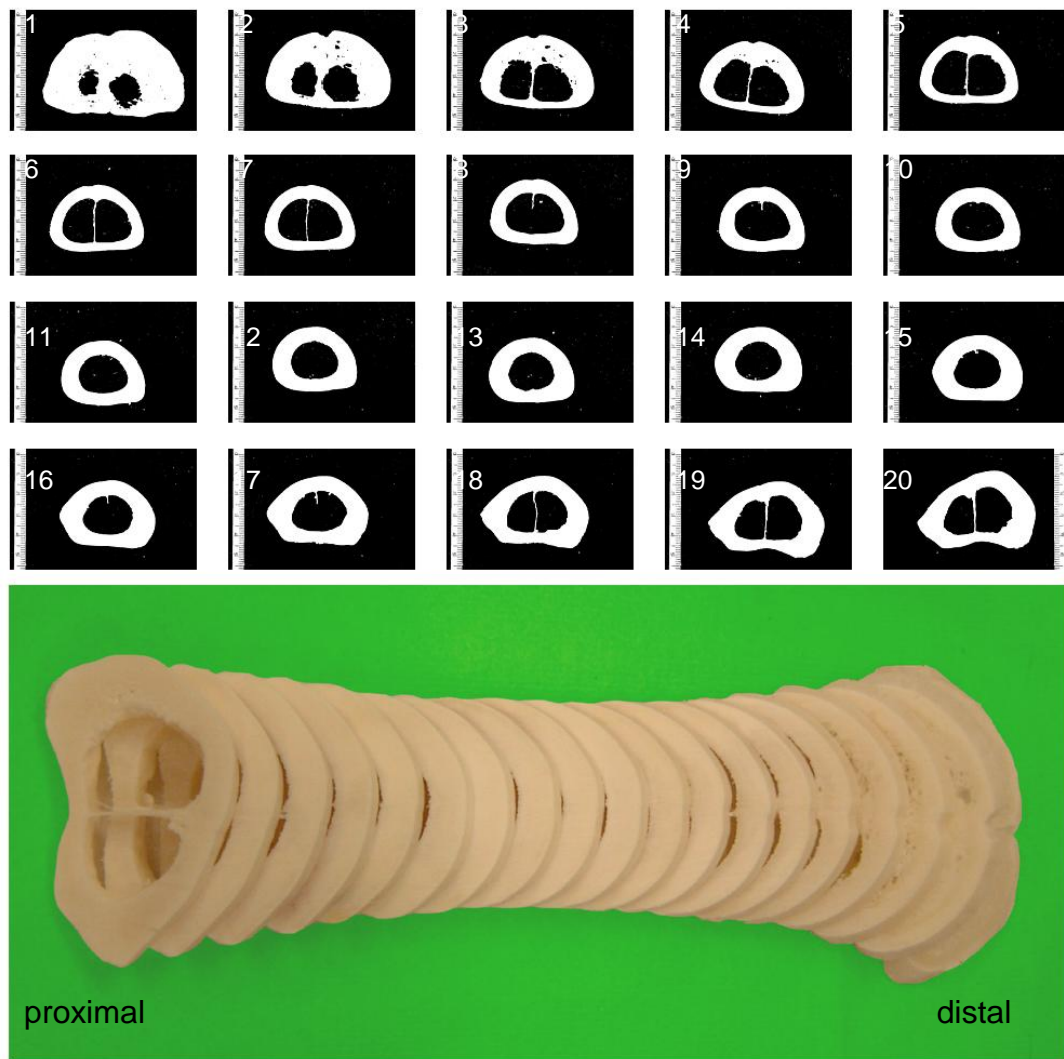


Abb. 17: Schnitte und Scans eines bovinen Metatarsale-I-Knochens zur Vermessung.
Bild oben: Eingescannte Schnitte reihenweise von distal nach proximal
Bild unten: Schnitte von proximal (links) nach distal (rechts)

Tab. 5: Morphometrische Daten der Schnitte 7 bis 19 von distal nach proximal

Schnitt	Fläche (mm ²)	Breite (mm)	Tiefe (mm)	Kortikalisdicke (mm)		
				Minimum	Maximum	Mittelwert
7	619,21	46,8	33,14	8,01	3,96	5,985
8	625,91	45,2	32,64	7,36	4,39	5,875
9	653,95	43,77	32,21	8,13	4,75	6,44
10	668,39	42,75	32,04	8,93	5,15	7,04
11	687,12	41,99	31,87	9,92	5,49	7,705
12	709,47	41,75	31,96	10,34	5,58	7,96
13	739,8	42,16	31,37	10,78	5,99	8,385
14	770,89	42,67	32,04	11,6	5,57	8,585
15	798,04	43,72	32,13	12,11	5,57	8,84
16	825,06	45,03	32,23	11,67	5,66	8,665
17	865,83	47,68	32,68	11,95	5,52	8,735
18	901,13	50,69	33,44	12,54	5,41	8,975
19	924	53,98	34,06	13,48	4,9	9,19

4.1.2 Vergleichende Registrierung geschlechtsbezogener morphometrischer Daten eines Rindes und eines Bullen

Auf Grund deutlicher dimensionaler Unterschiede im Bezug auf Kortikalisdicke über den Verlauf und resultierendes Gewicht der im Vorfeld der Untersuchungen blind gewonnenen Präparate wurden zur Differenzierung und Registrierung geschlechtsspezifischer Unterschiede die vier Metatarsale-I-Knochen eines 16 Monate alten Bullen und eines 22 Monate alten Rindes präpariert.

Die Präparate wurden nach der unter Material und Methoden aufgeführten Weise auf die Implantatgröße von 65 mm zugeschnitten. Die gemessenen Werte der Rohkörper finden sich in den Tabellen 6 und 7 auf Seite 37.

Erläuterung zu den Tabellen 6 und 7 (Seite 37):

Bezeichnungen der Präparate nach Nummer Herkunft (V=Vorderlauf, H=Hinterlauf, L=linker Metatarsale, R=rechter Metatarsale)

Gewicht und Volumen des zugeschnittenen Rohkörpers in Gramm (g)

Breite und Tiefe in Millimeter (mm)

Stärke der Kortikalis in Millimeter (mm), gemessen an den proximalen (oben) und distalen (unten) Schnittflächen an den jeweils stärksten (Max) und schwächsten (Min) Stellen.

Der Schnitt ist der Mittelwert der jeweiligen Maxima und Minima.

Die Fläche (mm²) wurde anhand von Scans mit der Software Scion-Image errechnet.

Tab. 6: Metatarsale-I-Knochen eines 16 Monate alten Bullen
Morphometrische Daten nach Zuschnitt auf 65 mm

		1 VL	1 VR	1 HL	1 HR
	Gewicht (g)	86,3	85	105,2	105,8
	Vol (cm ³)	40,8	41,8	57,9	58,5
	spez. Gew.	2,12	2,03	1,82	1,81
Breite	Proximal	48,3	49,2	40,2	40,7
	Mitte	45,6	46	3,9	40,7
	Distal	49,7	49,1	42,6	43,8
Tiefe	Proximal	31,5	31,2	37,6	37,4
	Mitte	28,5	28,5	35,2	35
	Distal	28,8	29,5	34,2	34,2
Kortikalis	Max proximal	11	10,7	12,6	12,5
	Min proximal	4,6	4,7	6,9	6,8
	Schnitt	7,8	7,7	9,75	9,65
	Max distal	6,9	7,4	9,1	8,3
	Min distal	4,2	3,9	6	6,3
	Schnitt	5,55	5,65	7,55	7,3
Fläche	proximal	786,00	802,00	946,00	937,00
	distal	617,00	618,00	740,00	740,00

Tab. 7: Metatarsale-I-Knochen eines 22 Monate alten Rindes
Morphometrische Daten nach Zuschnitt auf 65 mm

		2 VL	2 VR	2 HL	2 HR
	Gewicht (g)	87,4	84,6	106	106,3
	Vol (cm ³)	40,1	37,3	58,7	59
	spez. Gew.	2,18	2,27	1,81	1,80
Breite	Proximal	41,1	40,1	34,5	34,1
	Mitte	40,8	40,6	36,3	35
	Distal	43,2	42,8	40,3	39
Tiefe	Proximal	29,2	28,9	37,7	38,5
	Mitte	28,1	28,1	36	37,3
	Distal	28,7	28,9	34,4	35,2
Kortikalis	Max proximal	12,8	12,9	13,2	13,1
	Min proximal	5,5	5,3	7,8	8,1
	Schnitt	9,15	9,1	10,5	10,6
	Max distal	8,4	7,5	10,5	11,3
	Min distal	4,2	3,8	6,1	5,5
	Schnitt	6,3	5,65	8,3	8,4
Fläche	proximal	759,00	737,00	913,00	930,00
	distal	594,00	557,00	742,00	766,00

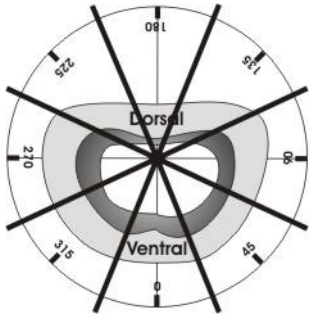
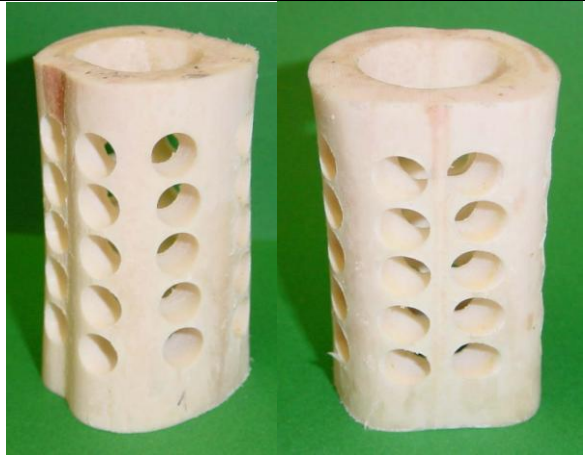
4.1.3 Designstudien zu BWKE-Implantaten aus bovinem Metatarsale-I-Knochen - Vorversuch

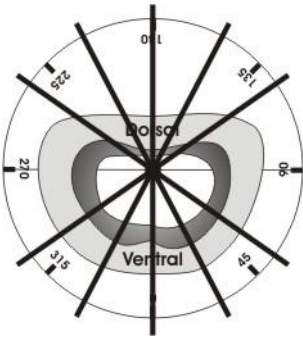
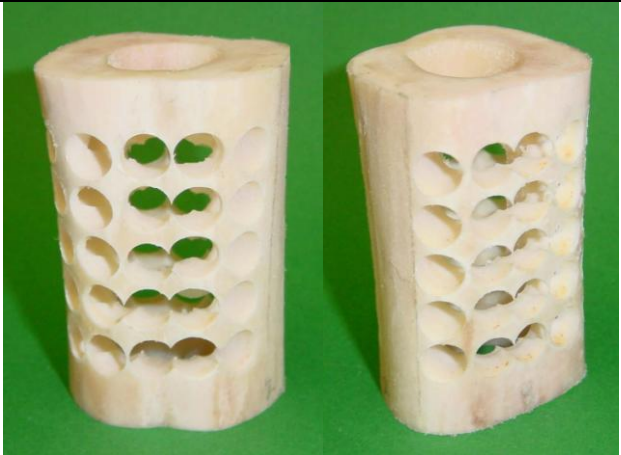
In der ersten Versuchsreihe wurden zum einen das Gewicht (g) und das Volumen (cm³) gemessen und daraus das spezifische Gewicht der auf 65 mm zugeschnitten BWKE-Implantat-Rohkörper errechnet. Weiterhin wurden die Breiten (mm) und Tiefen (mm) der Präparate an ihren Enden und in der Mitte erhoben. Zurückgegriffen wurde in diesem Teil auf eine Stichprobe von sechs blind erhaltenen Rinderfüßen aus einem Kollektiv von sowohl männlichen als auch weiblichen linken und rechten Vorder- und Hinterläufen (Tab. 8, Seite 38).

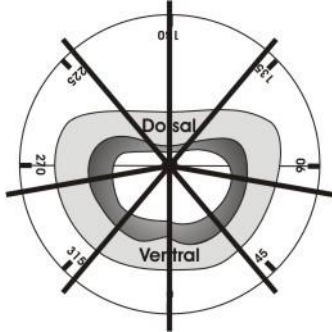
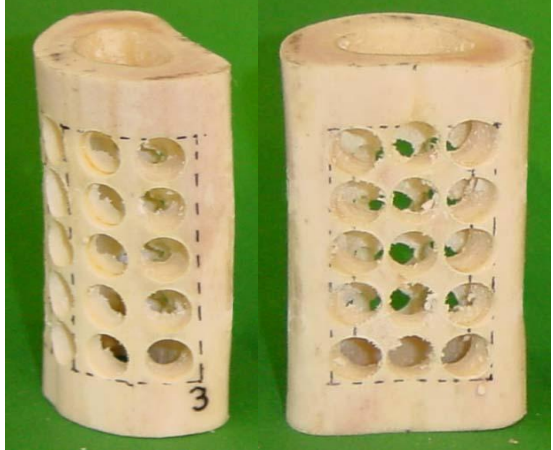
In einem weiteren Schritt wurde nach Anwendung eines Designs (Bohrung bzw. Fensterung) der Materialverlust durch erneute Gewichtsbestimmung festgehalten und wiederum das Spezifische Gewicht errechnet.

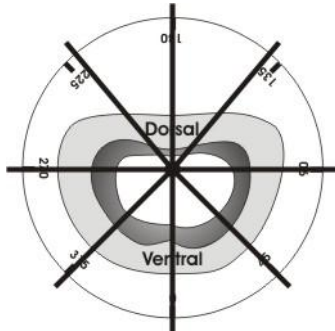

Tab. 8: Morphometrische Daten und Testdaten der Designstudien

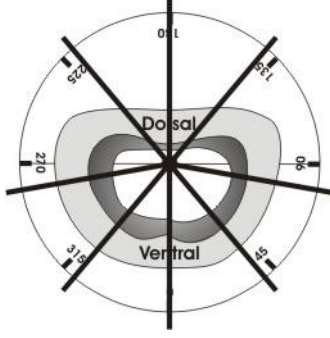
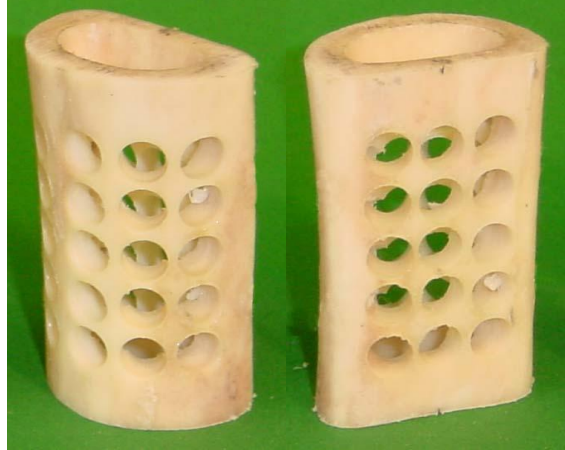
Präparat Nr		1	2	3	4	5	6
roh	Gewicht (g)	104,5	108,4	71	51,53	74,7	82,8
	Vol (cm ³)	51,3	51,5	34,2	24,2	37	41,7
	spez. Gew.	2,04	2,10	2,08	2,13	2,02	1,99
bearbeitet	Gewicht (g)	68,9	66,3	43,87	30,96	46,6	44,63
	Vol (cm ³)	29,6	31,3	21,12	15,08	25,26	22,98
	spez. Gew.	2,33	2,12	2,08	2,05	1,84	1,94
	Entf. Material (g)	35,60	42,10	27,13	20,57	28,10	38,17
Fmax (N)		> 18000	> 18000	11291	5548	11908	17995
Breite	Proximal	39,4	41	39,69	36,59	41,44	42,5
	Mitte	37,6	40,2	37,95	33,44	38,92	39
	Distal	38,5	41,2	39,63	36,61	40,32	42,08
Tiefe	Proximal	34,1	32,7	25,95	23,98	26,49	29,79
	Mitte	35,2	34	25,09	23,78	25,76	27,55
	Distal	38,3	37,2	25,61	25,45	25,82	28,3

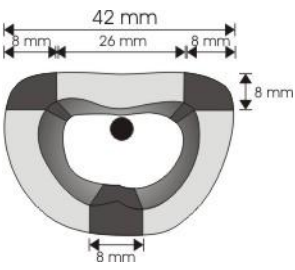
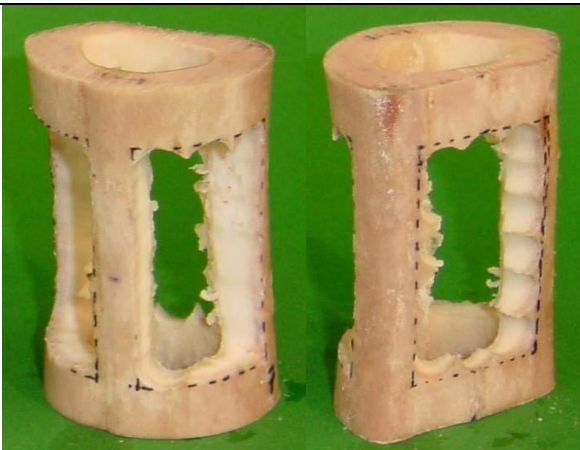
Vor- Versuch RIND Präp. 1	Bohrerstärke:	8 mm
	Bohrungen:	5 Ebenen 8 Bohrungen pro Ebene
	Ausrichtung der Bohrung:	auf zentrale Achse
	Bohrungszentren bei den Gradzahlen:	Vorderseite: 295°-338°-22°-65° Rückseite: 115°-158°-203°-245°
	Bohrungszentren von distal nach proximal in den Höhen:	14mm, 23,2mm, 32,4mm, 41,6mm, 50,8mm
	Skizze:	  <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"> links ventral dorsal </div>

Vor- Versuch RIND Präp. 2	Bohrerstärke:	8 mm
	Bohrungen:	5 Ebenen 10 Bohrungen pro Ebene
	Ausrichtung der Bohrung:	auf zentrale Achse
	Bohrungszentren bei den Gradzahlen:	Vorderseite: 305°, 332,5°, 0°, 27,3°, 55° Rückseite: 125°, 152,5°, 180°, 207,5°, 235°
	Bohrungszentren von distal nach proximal in den Höhen:	14mm, 23,2mm, 32,4mm, 41,6mm, 50,8mm
	Skizze:	  <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"> ventral dorsal </div>

Vor- Versuch RIND Präp. 3	Bohrerstärke:	8 mm
	Bohrungen:	5 Ebenen 8 Bohrungen pro Ebene
	Ausrichtung der Bohrung:	auf zentrale Achse
	Bohrungszentren bei den Gradzahlen:	Vorderseite: 280°, 320°, 0°, 40°, 80° Rückseite: 140°, 180°, 220°
	Bohrungszentren von distal nach proximal in den Höhen	14mm, 23,2mm, 32,4mm, 41,6mm, 50,8mm
	Skizze:	  links ventral dorsal

Vor- Versuch RIND Präp. 4	Bohrerstärke:	8 mm
	Bohrungen:	5 Ebenen 10 Bohrungen pro Ebene
	Ausrichtung der Bohrung:	auf zentrale Achse
	Bohrungszentren bei den Gradzahlen:	Vorderseite: 270°, 315°, 0°, 45°, 90° Rückseite: 140°, 180°, 220°
	Bohrungszentren von distal nach proximal in den Höhen	14mm, 23,2mm, 32,4mm, 41,6mm, 50,8mm
	Skizze:	  links ventral dorsal

Vor- Versuch RIND Präp. 5	Bohrerstärke:	8 mm
	Bohrungen:	5 Ebenen 10 Bohrungen pro Ebene
	Ausrichtung der Bohrung:	auf zentrale Achse
	Bohrungszentren bei den Gradzahlen:	Vorderseite: 305°, 332,5°, 0°, 27,5°, 55° Rückseite: 140°, 180°, 220°
	Bohrungszentren von distal nach proximal in den Höhen	14mm, 23,2mm, 32,4mm, 41,6mm, 50,8mm
	Skizze:	  <p>links ventral dorsal</p>

Vor- Versuch RIND Präp. 6	Säulenstärke:	jeweils 8 mm Tiefe und Breite
	Ausrichtung der Bohrungen:	Sagital und frontal
	Design:	Vorderseite: Fensterungen 2 mal 90° Rückseite: Fensterung 26 mm Breite
	Proximaler und distaler Rand unvers. Kortikalis:	10 mm
	Skizze:	  <p>links ventral dorsal</p>

4.1.4 Morphometrische Daten eines Kollektivs von 23 Paaren boviner Metatarsale-I-Knochen

Nach abgeschlossenen Vorversuchen und Designstudien wurde ein Kollektiv von 23 Paaren (Tab. 9 und 10, Seite 44) ausgesuchter Präparate erstellt. Sämtliche Präparate erfüllten die folgenden Kriterien:

- Spendertier weiblich
- Schlachalter zwischen 16 Monaten und 34 Monaten
- Linke und rechte Metatarsale-I-Knochen ausschließlich der Vorderläufe

Folgende morphometrische Daten der auf 65mm zugeschnittenen Rohkörper wurden gemessen:

- Gewicht (Rohpräparate und falls weiterverarbeitet gebohrt)
- Volumen (Rohpräparate und falls weiterverarbeitet gebohrt)
- Spezifisches Gewicht
- Breite proximal, mitte, distal
- Tiefe proximal, mitte, distal
- Kortikalis Maxima und Minima und deren Mittelwert (errechnet)
- Schnittfläche proximal (oben) und distal (unten)

Diagramm 1: Verlauf des Gewichts (g), der Breite (mm) und der Tiefe (mm) der nach Alter (Monate) sortierten Präparate, jeweils Mittelwerte aus korrespondierenden rechten und linken Rohpräparaten nach Zuschnitt auf 65 mm Länge

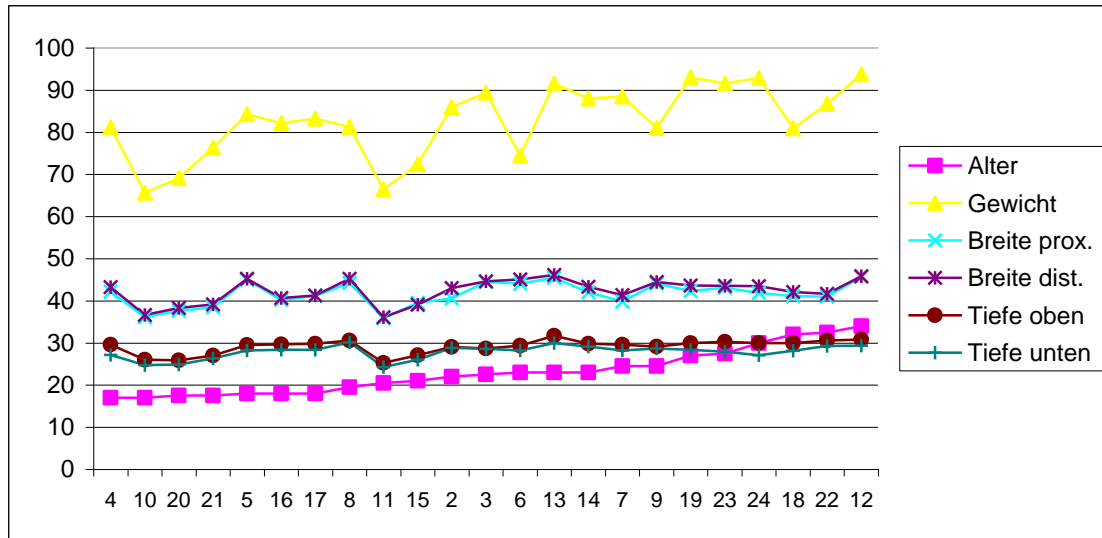
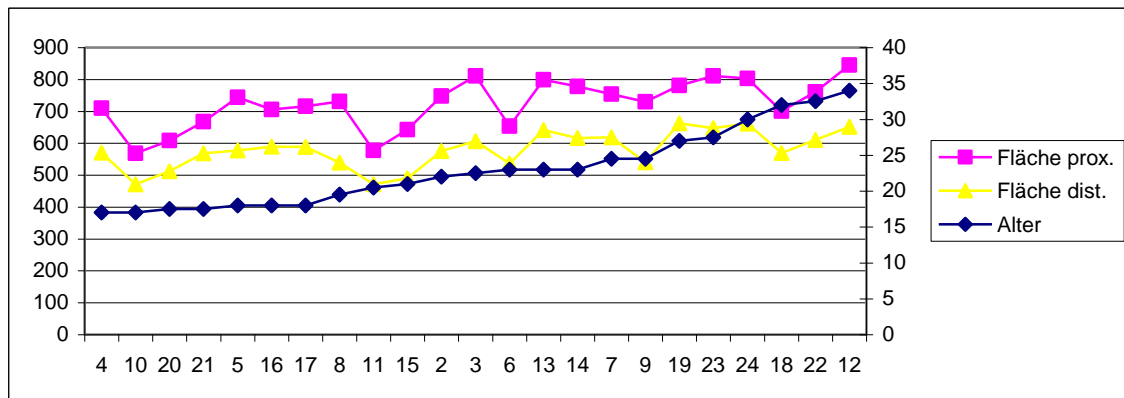


Diagramm 2: Verlauf der Fläche (mm²) der nach Alter (Monate) sortierten Präparate, jeweils Mittelwerte aus korrespondierenden rechten und linken Rohpräparaten nach Zuschnitt auf 65 mm Länge



Erläuterungen zu den Diagrammen 1 und 2 (S. 43) und Tabellen 9 und 10 (S. 44):

Das Alter wurde anhand der Ohrmarken und Ohrnummern der Tiere bereits bei der Schlachtung notiert, die Präparate direkt nach Abtrennung entgegengenommen und markiert. Die Angaben der Breite und Tiefe sind in mm angegeben und wurden nach Zuschnitt der Metatarsale-I-Knochen auf 65 mm an den oberen und unteren Schnittkanten abgenommen. Das Gewicht (g) wurde vor und nach Bohrung gemessen, in den Diagrammen sind lediglich die Werte vor Bohrung graphisch dargestellt. Breite und Tiefe der proximalen und distalen Anschnitte in mm. Flächen (mm²) wurden an den proximalen und distalen Schnittkanten mit Hilfe von Scans und der Software Scion-Image errechnet.

Tab. 9 und 10: Rohdaten der 23 Vorderläufe boviner weiblicher Tiere nach Zuschnitt auf 65 mm Länge, sortiert nach Alter von 17-34 Monaten

Tier	Alter	Gewicht VL	Gewicht VR	Breite VLP	Breite VLD	Breite VRP	Breite VRD
4	17	81,6	80,7	42,8	42,8	41,6	43,7
10	17	67,5	63,7	37,5	36,6	34,7	36,7
20	17,5	69,2	69	37,4	38,6	37,8	38,1
21	17,5	77,1	75,6	38,6	38,8	38,4	39,5
5	18	85,5	83,1	45	45,6	45	44,8
16	18	82	82,3	40,3	40,6	40,2	40,8
17	18	83,4	83,1	41,2	41,4	41,2	41,2
8	19,5	80,8	81,7	44,6	45,2	43,8	45,3
11	20,5	66,1	66,8	35,4	36,7	36,3	35,5
15	21	71,7	73	38,8	39	40,2	39,2
2	22	87,4	84,6	41,1	43,2	40,1	42,8
3	22,5	89,2	89,5	44,7	44,8	44,2	44,5
6	23	73,7	75,2	44	45,3	44,1	44,8
13	23	90,9	92,2	45,2	46	45,7	46,3
14	23	87,7	88,3	41,8	43,5	42,3	43,2
7	24,5	89,1	87,9	40	41,6	39,7	41,1
9	24,5	77,7	84,3	45	44,4	43,1	44,5
19	27	92	94,1	42,4	43,5	42,2	43,7
23	27,5	91,1	92	42,8	43,5	43,4	43,6
24	30	92,6	93,1	41,9	43,7	41,9	43,2
18	32	81,3	80,6	41,2	42,2	41,1	42
22	32,5	86,7	86,7	40,9	42,3	41,1	41
12	34	92,8	94,8	45,2	45,7	46,1	46

Tier	Tiefe VLP	Tiefe VLD	Tiefe VRP	Tiefe VRD	Fläche VLP	Fläche VLD	Fläche VRP	Fläche VRD
4	29,8	27,3	29,4	27,1	707	581	712	560
10	26,8	25	25,3	24,4	591	489	546	453
20	25,8	25,2	26	24,5	599	505	617	519
21	27,2	26,3	26,8	26,4	670	577	665	560
5	29,6	28,6	29,5	27,9	755	593	733	562
16	29,6	28,6	29,7	28,2	710	589	701	590
17	29,8	28,4	29,9	28,3	719	582	712	594
8	30,6	30,1	30,6	30,1	725	545	736	533
11	25,2	24,6	25,4	24	580	467	575	475
15	26,9	26,2	27,2	25,9	637	482	647	498
2	29,2	28,7	28,9	28,9	759	594	737	557
3	28,8	28,7	28,6	28,5	807	610	815	602
6	29,3	28	29,5	28,5	660	529	647	543
13	31,7	30,2	31,8	29,8	789	640	809	642
14	29,7	28,8	30	29,4	767	611	789	621
7	29,6	28,3	29,6	28,2	757	612	751	624
9	28,6	28,4	29,7	28,9	714	525	745	555
19	30	28,2	30	28,6	770	667	791	658
23	30,4	27,7	30,1	28,2	811	640	810	654
24	29,8	27,2	30,2	27	800	664	805	658
18	29,9	28,1	30,1	28,2	708	567	694	571
22	30,5	29,3	30,6	29,2	752	617	770	603
12	30,7	29,5	30,9	29,3	826	649	864	654

Legende:

V = Vorderlauf, L = links, R = rechts, P = proximal (oben) , D = distal (unten)

Breite: max. transversale Ausdehnung Tiefe: max. ventro-dorsale Ausdehnung

4.2 Rohdaten des porcinen Femur

Die Ermittlung morphologischer Kenndaten der porcinen Femora wurden an zwei Kollektiven vorgenommen.

Die erste Serie wurde anhand willkürlich ausgewählter Femora einer Schlachtung der Schlachtereier Winkelman, Niederweimar, vorgenommen, bei der Tiere im normalen Schlachalter von 4-6 Monaten verarbeitet wurden.

Nach Untersuchungen der ersten Serie mit Ergebnissen, die mit einem BWKE-Implantat für den Lendenwirbelbereich wegen ihrer Dimensionen zwar zu vereinbaren gewesen wären, auf Grund der grenzwertigen und stark gestreuten Stabilitätswerte im axialen Belastungstest (Tab. 11, Seite 46) aber von weiteren Untersuchungen ausschieden, wurde eine Kohorte von 7 weiteren Tieren im Alter vom 18-24 Monaten gebildet. Bei diesen Tieren handelte es sich nicht um das konventionelle Schlachtschwein, sondern um deutlich ältere Sauen bzw. Muggen der Schlachtereier Tummel in Schöpping/Norddeutschland.

Da diese Tiere der zweiten Serie nicht mehr das eingangs genannte Kriterium des typischen in großer Zahl vorhandenen Schlachttieres erfüllten, wurden lediglich morphometrische Daten gewonnen und Prototypen erstellt. Die Erkenntnisse und Erfahrungen der hier angewandten Designs sollten jedoch dennoch in die Weiterentwicklung der Designs der bovinen BWKE-Implantate einfließen.

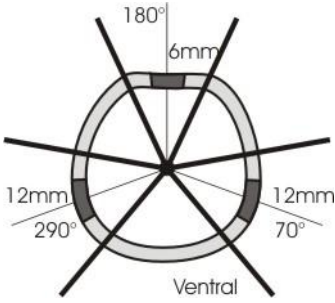

Die Maximalbelastungstests der Präparate 1-5 ergaben Einbrüche bei Werten von 6809 N bis 9086 N. (Seite 47, Tab. 11)

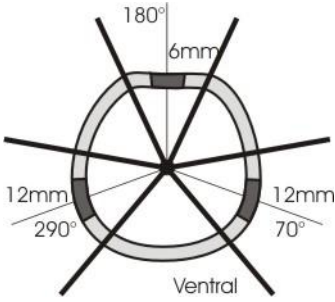
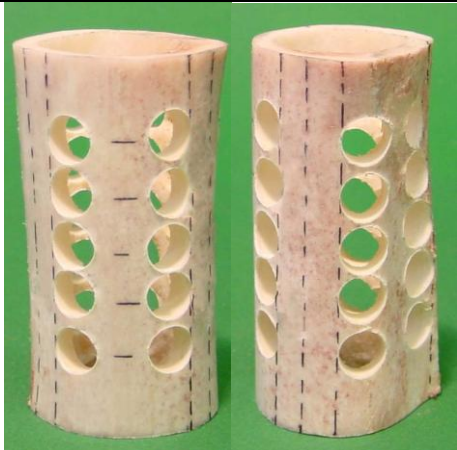
4.2.1 Morphometrie und Designs der Serie 1, Schweinefemora 1-5 im Alter von 4-6 Monaten

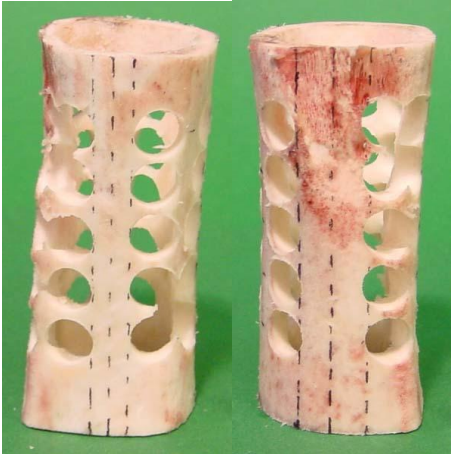
Das Kollektiv bestand aus 5 willkürlich ausgewählten Schweinefemora einer Standardschlachtung von Tieren im Alter von 4-6 Monaten. (Tab. 9, Seite 46)

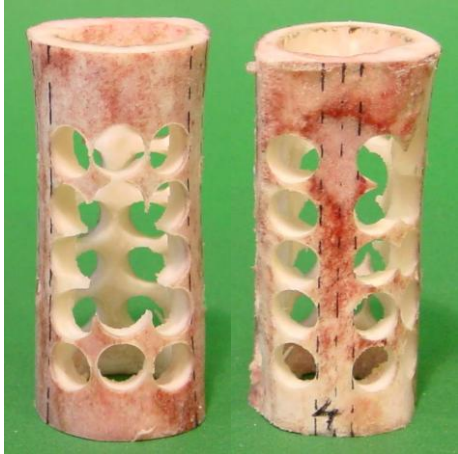
Tab. 11: Morphometrie der Präparate 1-5, Schweinefemora

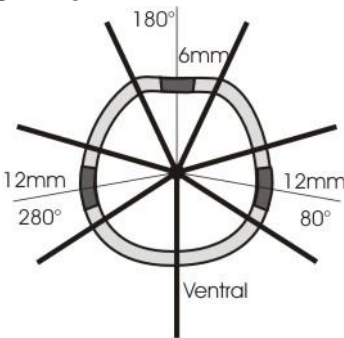
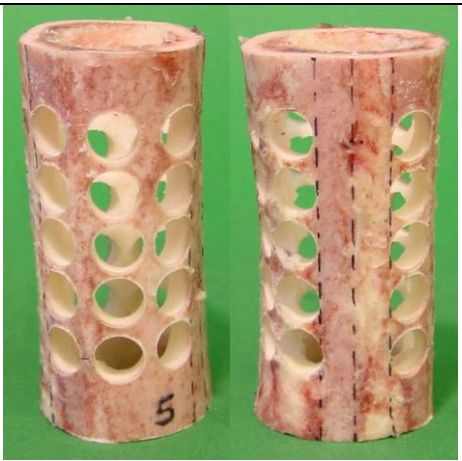
Tier Nummer		1	2	3	4	5
Roh	Gewicht (g)	39,06	50	40,17	49,9	51,11
	Vol (cm³)	19,1	24,4	20,3	24,5	24,7
	Spez. Gewicht	2,05	2,05	1,98	2,04	2,07
Gebohrt	Gewicht (g)	24,8	33,87	24,95	29,52	31,46
	Vol (cm³)	11,53	14,48	11,93	11,45	12,85
	Spez. Gewicht	2,15	2,34	2,09	2,58	2,45
	Entf. Material (g)	14,26	16,13	15,22	20,38	19,65
Fmax (N)		6809,00	16007,00	7717,00	9828,00	9086,00
Breite	Proximal	33,2	35,7	35,1	33,4	33,9
	Mitte	26,7	32,2	26,9	27,3	27,7
	Distal	31,3	33,3	30,4	30,2	30
Tiefe	Proximal	28,2	30,9	29,5	32,4	32,2
	Mitte	29,4	31,4	29,3	31,7	31,2
	Distal	33,9	33,3	32,5	34,6	35,1
Kortikalis	Proximal bei 0°	5,55	3,99	3,43	3,93	4,48
	Proximal bei 90°	2,52	4,11	5,11	3,95	4,22
	Proximal bei 180°	3,37	3,96	3,1	3,36	3,4
	Proximal bei 270°	4,21	6,36	3,05	3,58	4
	Proximal Mittelwert	3,91	4,61	3,67	3,71	4,03
	Distal bei 0°	4,45	5,21	5,51	7,39	7,03
	Distal bei 90°	2,88	5,31	6,05	3,86	7,76
	Distal bei 180°	3,26	3,9	3,47	4,63	5,16
	Distal bei 270°	4,89	4,65	3,05	8,54	3,91
	Distal bei Mittelwert	3,87	4,77	4,52	6,11	5,97
	ges. Mittelwert	3,89	4,69	4,10	4,91	5,00
Fläche	Proximal	329,09	414,92	330,12	339,65	366,83
	Distal	349,12	427,13	382,21	504,07	497,94

Serie 1 Schwein Präp. 1	Bohrerstärke	8 mm
	Bohrungen:	5 Ebenen , 6 Bohrungen pro Ebene
	Ausrichtung der Bohrungen:	auf zentrale Achse
	Säulenstärke	ventrolateral 12 mm, dorsal 6 mm
	Bohrungszentren von distal nach proximal in den Höhen:	14 mm, 23,25 mm, 32,5 mm, 41,75 mm, 51 mm
	Skizze:	  <p>ventral links-lateral</p>

Serie 1 Schwein Präp. 2	Bohrerstärke	8 mm
	Bohrungen:	5 Ebenen, 6 Bohrungen pro Ebene
	Ausrichtung der Bohrungen:	auf zentrale Achse
	Säulenstärke	ventrolateral 12 mm, dorsal 6 mm
	Bohrungszentren von distal nach proximal in den Höhen:	14 mm, 23,25 mm, 32,5 mm, 41,75 mm, 51 mm
	Skizze:	  <p>ventral links-lateral</p>

Serie 1 Schwein Präp. 3	Bohrerstärke:	8 mm
	Bohrungen:	5 Ebenen, 7 Bohrungen pro Ebene
	Ausrichtung der Bohrung:	auf zentrale Achse
	Säulenmittelpunkte bei den Gradzahlen:	70°, 180°, 290°
	Säulenstärke:	ventrolateral: 12mm, dorsal: 6 mm
	Bohrungszentren von distal nach proximal in den Höhen:	14 mm, 23,25 mm, 32,5 mm, 41,75 mm, 51 mm
	Skizze:	 <p>dorsal links-lateral</p>

Serie 1 Schwein Präp. 4	Bohrerstärke	8 mm
	Bohrungen:	5 Ebenen, 7 Bohrungen pro Ebene
	Ausrichtung der Bohrungen:	auf zentrale Achse
	Säulenstärke	ventrolateral 12 mm, dorsal 6 mm
	Bohrungszentren von distal nach proximal in den Höhen:	14 mm, 23,25 mm, 32,5 mm, 41,75 mm, 51 mm
	Skizze:	 <p>ventral dorsal</p>

Serie 1 Schwein Präp. 5	Bohrerstärke	8 mm
	Bohrungen:	5 Ebenen, 7 Bohrungen pro Ebene
	Ausrichtung der Bohrungen:	auf zentrale Achse
	Säulenstärke	ventrolateral 12 mm, dorsal 6 mm
	Bohrungszentren von distal nach proximal in den Höhen:	14 mm, 23,25 mm, 32,5 mm, 41,75 mm, 51 mm
	Skizze:	  <p>ventral dorsal</p>

4.2.2 Morphometrie und Designs der Serie 2, Schweinefemora 6-12 im Alter von 18-24 Monaten

Anhand der Präparate 6 bis 12, die einer Schlachtung von Tieren im Alter von 18-24 Monaten und damit so genannter Sauen oder „Muggen“ entstammten, wurden lediglich morphometrische Messungen und vier Designstudien vorgenommen.

Die Daten der vorliegenden Femora belaufen sich auf eine ungefähre Altersangabe. Ein Notieren der zugehörigen Schlacht tier-Daten hätte für die Schlachtere i einen deutlichen Mehraufwand bedeutet und konnte nicht erfüllt werden.

Vier der sieben Rohkörper wurden im Anschluss an die Vermessung neuen Designs zugeführt, wobei der Schwerpunkt dieser Serie nicht speziell auf der Entwicklung eines funktionellen Designs für den Femur des Schweins lag, sondern Vor- bzw. Nachteile einer neuen Anordnung der Bohrlöcher und einer Bohrungsgröße von diesmal 5 mm aufzeigen sollte. Außerdem wurden erstmals Bohrungen nicht mehr auf das Zentrum der Präparate ausgerichtet, sondern in Sagittal- bzw. Frontalebene vorgenommen um Säulen im rechteckigen Querschnitt zu erhalten im Gegensatz zu den bei zentral ausgerichteten Bohrungen resultierenden trapezförmigen Querschnitten.

Erläuterung zu den gemessenen Daten der Tabelle 12, Seite 51:

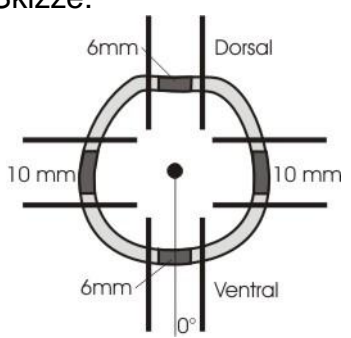
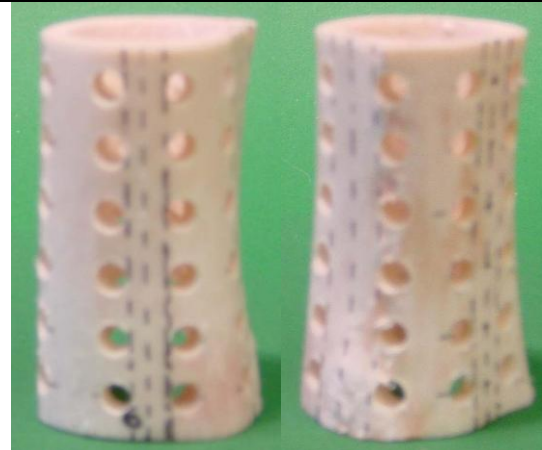
Die Breiten (mm) und Tiefen (mm) wurden in 3 Ebenen gemessen: Am proximalen und distalen Ende der auf 6,5 mm zugeschnittenen Rohkörper und in der Höhe von 32,5 mm.

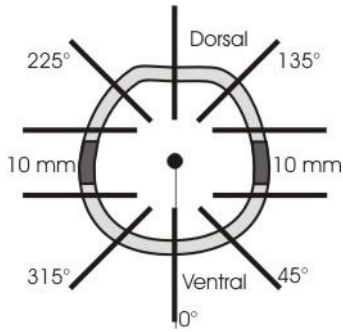

Die Fläche (mm³) wurde anhand von Scans mit Hilfe der Software Scion-Image errechnet.

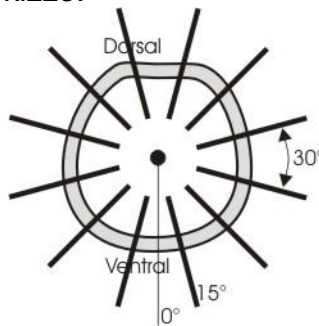
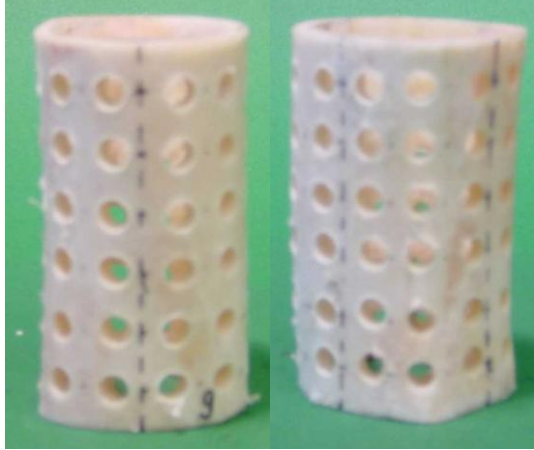
Die Kortikalisdicken (mm) wurden an den Gradzahlen 0°, 90°, 180° und 270° vorgenommen (0° lag dabei bei Vermessung dorsal, bei der Gradeinteilung der Bohrungen ventral). Der Mittelwert ergibt sich aus der Funktion dieser vier gemessenen Werte geteilt durch 4.

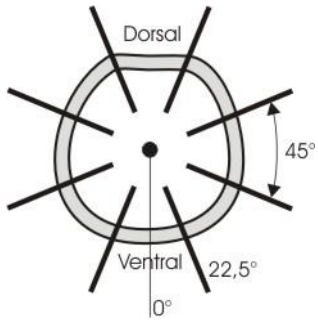

Tab. 12: Morphometrische Daten der Femurknochen von Schweinen im Alter von 18-24 Monaten

		6	7	8	9	10	11	12
	Gewicht (g)	59,9	55,8	53,3	58	63,3	68,9	59,7
	Vol (g)	26,1	23,6	21,6	25,4	27	31	23,9
	Spez. Gewicht	2,30	2,36	2,47	2,28	2,34	2,22	2,50
Breite	Proximal	31,6	36,8	32	35,4	37,5	39,7	32,5
	Mitte	32	33	31	33,9	36,8	36,9	32,5
	Distal	36,6	33,3	34,7	35,9	39,7	35,2	36,9
Tiefe	Proximal	35,9	32,7	35	40,5	41,2	38,5	34,8
	Mitte	32,9	32,2	3,5	38,1	38,9	37,9	33,6
	Distal	33	34,7	35,4	38,3	38,5	37,8	34,7
Fläche	Proximal	380	393	451	408	420	506	489
	Distal	413	386	449	389	488	417	483
Kort. oben	0°	4,8	3,8	6,6	4	3,8	3,5	5,5
	90°	3,1	4,1	4,9	3,6	4	4,9	4,5
	180°	3,9	3,4	4,5	4	3,9	3,5	3,9
	270°	3,7	4,1	4,2	3,8	3,4	6,7	4
	Mittelwert	3,88	3,85	5,05	3,85	3,78	4,65	4,48
Kort. unten	0°	4,4	3,7	4,4	3,4	4	4,1	3,6
	90°	3,7	4,5	6,7	3,6	6,1	3,5	4,5
	180°	3,7	4	4,2	3,7	3,5	4,1	3,6
	270°	5,2	3,3	3,6	4,3	4,8	4,8	4,5
	Mittelwert	4,25	3,88	4,73	3,75	4,60	4,13	4,05

Serie 2 Schwein Präp. 6	Bohrerstärke	5 mm
	Bohrungen:	6 Ebenen, 8 Bohrungen pro Ebene
	Ausrichtung der Bohrungen:	In Frontal/Transversalebene - säulenbündig
	Säulenstärke	lateral 10 mm, dorsal/ventral 6 mm
	Bohrungszentren von distal nach proximal in den Höhen:	7,5 mm, 17,5 mm, 27,5 mm, 37,5 mm, 47,5 mm, 57,5 mm
	Skizze:	
		ventral dorso-lateral

Serie 2 Schwein Präp. 8	Bohrerstärke	5 mm
	Bohrungen:	6 Ebenen, 10 Bohrungen pro Ebene
	Ausrichtung der Bohrungen:	In Frontal/Transversalebene säulenbündig und bei 45°, 135°, 225° und 315°
	Säulenstärke	lateral 10 mm
	Bohrungszentren von distal nach proximal in den Höhen:	7,5 mm, 17,5 mm, 27,5 mm, 37,5 mm, 47,5 mm, 57,5 mm
	Skizze:	
		 ventral links-lateral

Serie 2 Schwein Präp. 9	Bohrerstärke	5 mm
	Bohrungen:	6 Ebenen, 12 Bohrungen pro Ebene
	Ausrichtung der Bohrungen:	Ab 15° in 30°-Schritten, auf Zentralachse ausgerichtet
	Bohrungszentren von distal nach proximal in den Höhen:	7,5 mm, 17,5 mm, 27,5 mm, 37,5 mm, 47,5 mm, 57,5 mm
	Skizze:	
		 ventral links-dorsal

Serie 2 Schwein Präp. 12	Bohrerstärke	5 mm
	Bohrungen:	6 Ebenen, 8 Bohrungen pro Ebene
	Ausrichtung der Bohrungen:	Ab 22,5° in 45°-Schritten, auf Zentralachse ausgerichtet
	Bohrungszentren von distal nach proximal in den Höhen:	7,5 mm, 17,5 mm, 27,5 mm, 37,5 mm, 47,5 mm, 57,5 mm
	Skizze:	
		 <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"> ventral links-dorsal </div>

4.3 Testdaten der bovinen Metatarsalia

Sämtliche einem Design zugeführten BWKE-Implantate wurden in einem axialen Belastungstest auf ihre Stabilität getestet und die Ergebnisse kontinuierlich in tabellarischer Form und visualisiert in einem Kraft/Weg Diagramm durch die an die Prüfmaschine angeschlossene Software der Frank-Universalprüfmaschine aufgezeichnet.

4.3.1 Vorversuch 1: Bovine BWKE-Implantate, axiale Maximalbelastung von 8 Rohkörpern

Vor Belastungstests mit den durch Bohrungen einem Design zugeführten Präparaten wurde eine Serie von 8 unveränderten Rohlingen der Implantatgröße von 65 mm einem axialen Belastungstest bis zum Maschinenlimit von 18000 N unterzogen. Sämtliche Proben hielten der Maximalkraft von 18000 N stand. Eine Materialermüdung im Sinne einer Kompression von mehr als 5 mm wie unter Material und Methoden festgesetzt bzw. Bruch konnte nicht nachgewiesen werden (Abb. 18, Seite 54).

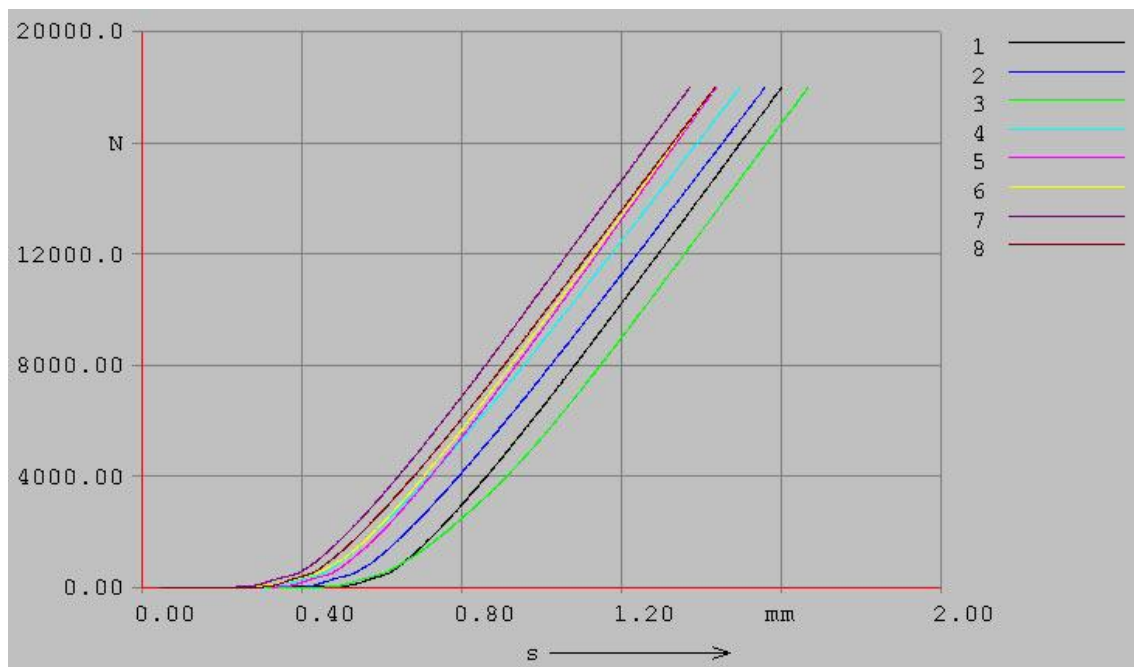


Abb. 18: Auf 65 mm zugeschnittene bovine Metatarsale-I, Rohkörper ohne Designanwendung im axialen Belastungstest

Tab. 13: Deskriptive Statistik zu Abb. 18, Stauchung in mm bei Belastung mit 18000 N

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Stauchung	8	1,03	1,13	1,1038	,03543
Gültige Werte (Listenweise)	8				

4.3.2 Vorversuch 2: Bovine BWKE-Implantate, axiale Maximalbelastung von 6 Designprototypen

6 Designprototypen boviner BWKE-Implantate (Designbeschreibungen unter Punkt 4.1.3, S. 38) wurden ebenfalls bis zum Maschinenlimit axial belastet. (Abb. 19, Seite 55). Die Ergebnisse streuen beträchtlich durch große Unterschiede der Kortikalisdicke (Präparate 1 und 2 männliche, 3-6 weibliche Metatarsale-I).

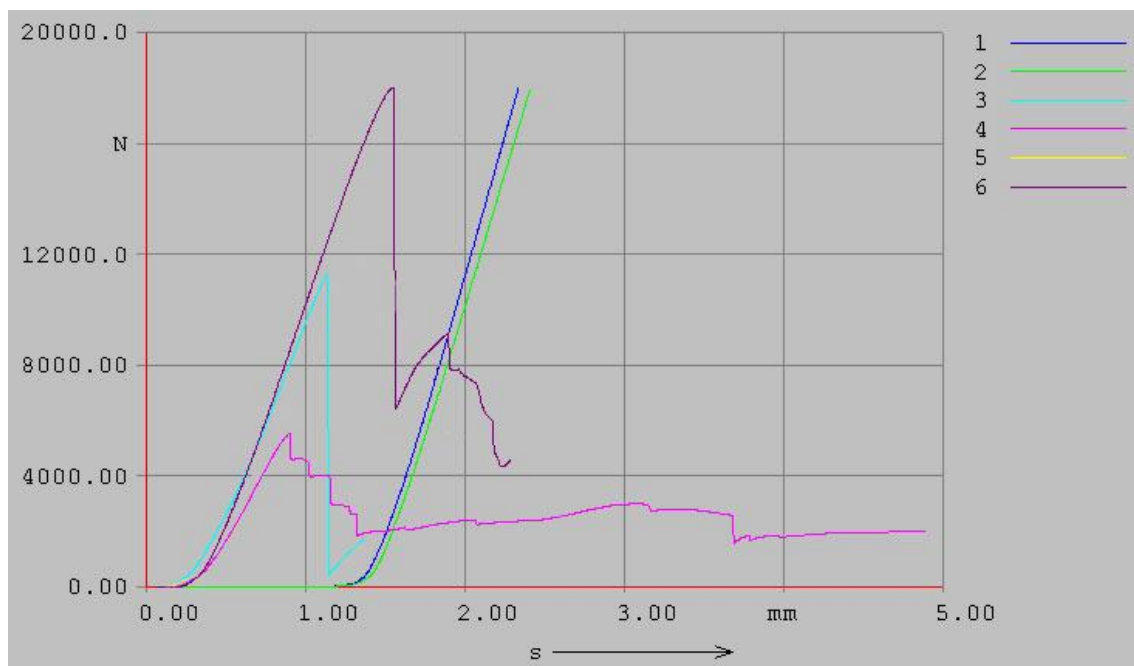


Abb. 19: Auf 65 mm zugeschnittene bovine Metatarsale-I, 6 Prototypen unterschiedlicher Designs im axialen Belastungstest

Bei den Präparaten 1 und 2 aus Abb. 19 handelte es sich um Metatarsale-I-Knochen des Bullen mit deutlich dickerer Kortikalis als bei weiblichen Tieren des gleichen Alters. Trotz Anwendung von Designs mit einem Materialverlust von 35,6g (34 Gewichtsprozent) und 42,1g (38 Gewichtsprozent) durch Bohrungen hielten die Implantate einer Belastung von 18000N mit einer Stauchung von im Mittel 1,11 mm ohne Materialermüdung stand.

4.3.3 Hauptversuch 1: Bovine BWKE-Implantate, axiale Maximalbelastung zweier Design-Gruppen zu je 4 Präparaten

Vier Paare aus der Grundgesamtheit der 23 untersuchten Präparate wurden zufällig gezogen und jeweils linke und rechte Metatarsale-I-Knochen zwei unterschiedlichen Designs zugeführt. Es handelte sich um die Paare: 2,6,9 und 17 (Seite 44).

Ziel der Untersuchung war die Darlegung signifikanter Einbußen der Stabilität unter geänderten vertikalen Abständen der Bohrungen im Vergleich zur Aufteilung der Bohrungen des endgültigen Designs.

Abweichend vom eigentlichen Hauptdesign wurden in diesen beiden Gruppen die Ebenen der Bohrungen ohne den proximalen und distalen Rand unbearbeiteter Kortikalis gleichmäßig über die gesamte Länge der BWKE-Implantate aufgeteilt.

Gruppe 1 (linke Präparate) wurde nach dem 3-Säulenmodell (Beschreibung Seite 58) bearbeitet, Gruppe 2 (rechte Präparate) nach einem 2-Säulenmodell. (Beschreibung Seite 58)

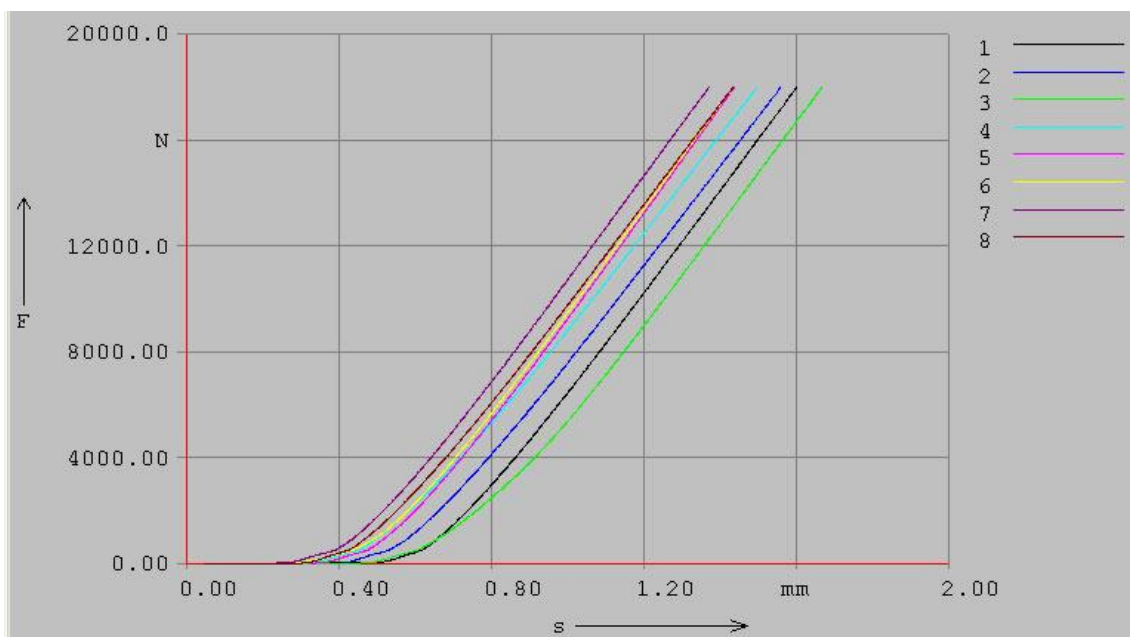
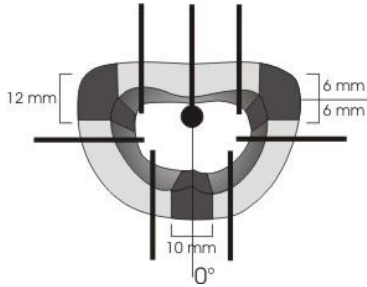
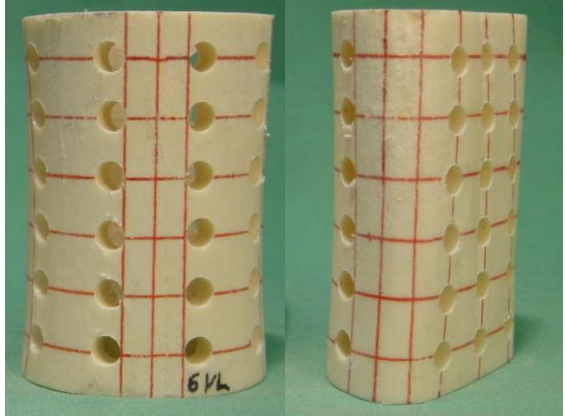
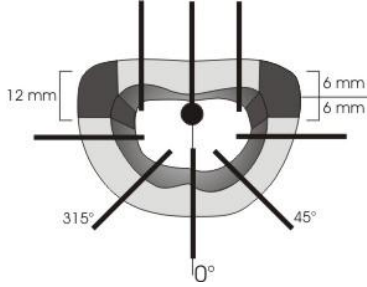



Abb. 20: Kraft/Weg-Diagramme der maximalen Belastung aus Hauptversuch 1, Prüfgeschwindigkeit 2 mm/min. Präparate der Gruppe 1 (Bezeichnung 1-4) und Gruppe 2 (Bezeichnung 5-8) jeweils nach Präparatenummern (2, 6, 9, 17) sortiert.

Haupt-Versuch 1 - Rind - Gruppe 1 - linke Präparate - 3-Säulen-Modell	Bohrerstärke:	5 mm
	Bohrungen:	6 Ebenen 7 Bohrungen pro Ebene
	Ausrichtung d. Bohrungen:	In Sagittal- und Frontalebene
	Bohrungsanordnung:	säulenbündig
	Bohrungszentren von distal nach proximal in den Höhen:	7,5 mm, 17,5 mm, 27,5 mm, 37,5 mm, 47,5 mm, 57,5 mm
	Skizze:  (dunkel markiert die drei Säulen)	 frontal links-dorsal

Haupt-Versuch 1 - Rind - Gruppe 2 - rechte Präparate - 2-Säulen-Modell	Bohrerstärke:	5 mm
	Bohrungen:	6 Ebenen 8 Bohrungen pro Ebene
	Ausrichtung d. Bohrungen:	In Sagittal- und Frontalebene bzw. deren Winkelhalbierende bei den Bohrungen 2 und 4 im Frontalbereich
	Bohrungsanordnung:	säulenbündig und bei 45°, 315°
	Bohrungszentren von distal nach proximal in den Höhen:	7,5 mm, 17,5 mm, 27,5 mm, 37,5 mm, 47,5 mm, 57,5 mm
	Skizze:  (dunkel markiert die zwei Säulen)	 frontal links-dorsal

4.3.4 Hauptversuch 2: Bovine BWKE-Implantate, axiale Maximalbelastung von 8 Präparaten des finalen Designs

Nach abgeschlossenen Vorversuchen an Rohkörpern und unterschiedlichen Designprototypen und morphometrischen und biomechanischen Untersuchungen an bovinen Metatarsale-I-Knochen und Femora vom Schwein wurde das folgende finale Design für das bovine BWKE-Implantat festgesetzt (Abb. 22, Seite 62), an Hand dessen in den Hauptversuchen 2 ab (Seite 59) einzeitig-axiale Kompressionsversuche bis zur maximalen Belastbarkeit bzw. zum Maschinenlimit, in Hauptversuch 3 (ab Seite 63) zyklische Belastungstests bis 10000N maximaler Belastung durchgeführt wurden.

Für die Hauptversuche 2 und 3 wurden aus dem Pool der verbleibenden 19 Paare nach Hauptversuch 1 (Seite 44) 8 weitere Paare ausgelost: Paare 7, 14, 16, 18, 19, 22, 23, 24

Tab. 14: Entferntes kortikales Material durch Anwendung des finalen Designs

Tier, Seite	ungeb. Gewicht (g)	geb. Gewicht (g)	entf. Material (g)	Prozent
7 R	87,9	71,8	16,1	18,32%
7 L	89,1	73,2	15,9	17,85%
14 R	88,3	73,1	15,2	17,21%
14 L	87,7	73	14,7	16,76%
16 R	82,3	67,5	14,8	17,98%
16 L	82	67	15	18,29%
18 R	80,6	67,3	13,3	16,50%
18 L	81,3	67,6	13,7	16,85%
19 R	94,1	79,1	15	15,94%
19 L	92	77,4	14,6	15,87%
22 R	86,7	71,8	14,9	17,19%
22 L	86,7	72,5	14,2	16,38%
23 R	92	77,1	14,9	16,20%
23 L	91,1	76,4	14,7	16,14%
24 R	93,1	77,7	15,4	16,54%
24 L	92,6	77,6	15	16,20%
Mittelwerte	87,97	73,13	14,84	16,89%

Für Hauptversuch 2 wurden aus diesem Pool zufällig die Präparate 7 R, 14 L, 19 L und R, 22 L, 23 L, und 24 L und 24 R zugeführt (R = rechts, L = links).

Untersucht werden sollte in dieser Gruppe die maximale axiale Belastbarkeit des finalen Designs (Beschreibung Seite 62).

Beschreibung des finalen Designs:**Säulenmodell**

Festgesetzt wurde ein 3-Säulen-Modell mit 2 dorso-lateralen Säulen an den kompaktstärksten Regionen mit einer lateralen Mindestbreite von 12 mm. Diese wurden durch Markierung und Verbindung der proximal und distal breitesten Punkte mit einem beidseitigen Abstand von 6 mm erreicht (Abb. 22, Seite 62, A). Die ventrale Säule wurde mit einer Breite von 10 mm festgelegt.

Bohrungen

Der eingangs geforderte Bereich von 1 cm proximal und distal unversehrter Kompakta zur Ermöglichung eines intraoperativen Anpassens an die örtlichen Gegebenheiten wurde eingehalten, woraus sich bei einer Präparathöhe von 65 mm ein vertikaler Bohrungsabstand von 3 mm ergibt.

Pro Ebene wurden 7 Bohrungen in insgesamt 6 Ebenen gesetzt, wobei die Anordnung der Bohrungen innerhalb einer Ebene parallel zu Deck- und Grundflächen der Präparate verliefen.

Die Bohrungen wurden mit einem Holzbohrer der Größe 5 mm vorgenommen.

Die säulenbegrenzenden vier ventralen Bohrungen wurden säulenbündig in 2 Ebenen (Frontalebene im Bereich der Seitensäulen, Sagittalebene zur Begrenzung der ventralen Säule) platziert, ohne Verletzung der markierten Säulenbreite. Dieses Vorgehen hatte den Vorteil konstant breiter Säulen und damit eine bessere Prognostizierbarkeit der zu erwartenden Stabilität (Abb. 22, Seite 62 B).

Die 3 dorsalen Bohrungen wurden folgendermaßen gesetzt: Die Zentren der mittleren Bohrungen konnten auf die gedachte Rotationsachse des Präparates ausgerichtet werden.

Die lateralen Bohrungen der Hinterwand wurden individuell so angebracht, dass die Mittellinie der Bohrungen 3,5 mm (1 mm Sicherheitsabstand wegen in der Vertikalen konkav verlaufender innerer Kortikalis) vom Umschlagrand der inneren Kortikaliswand am proximalen und distalen Ende zum liegen kam (Abb. 22, Seite 62, A). So war gewährleistet, dass der nahezu rechteckige Querschnitt der Hintersäulen intakt blieb.

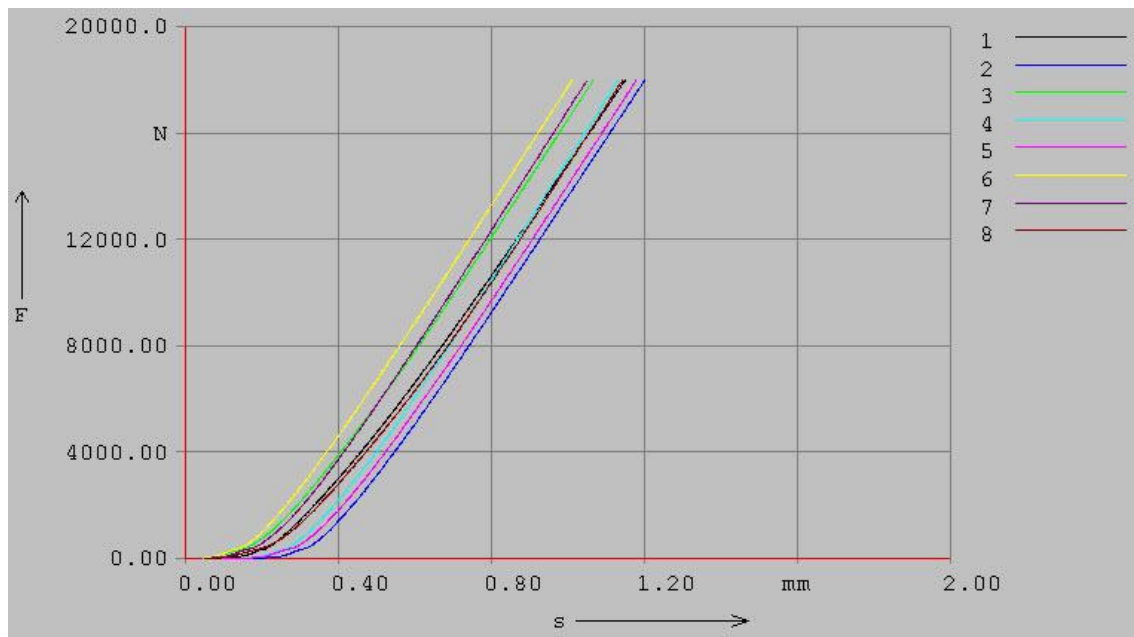


Abb. 21: Kraft/Weg-Diagramme der maximalen Belastung aus Hauptversuch 2, Prüfgeschwindigkeit 2 mm/min. Präparate in folgender Reihenfolge von 1 bis 8: 7 R, 14 L, 19 L, 19 R, 22 L, 23 L, 24 L, 24 R

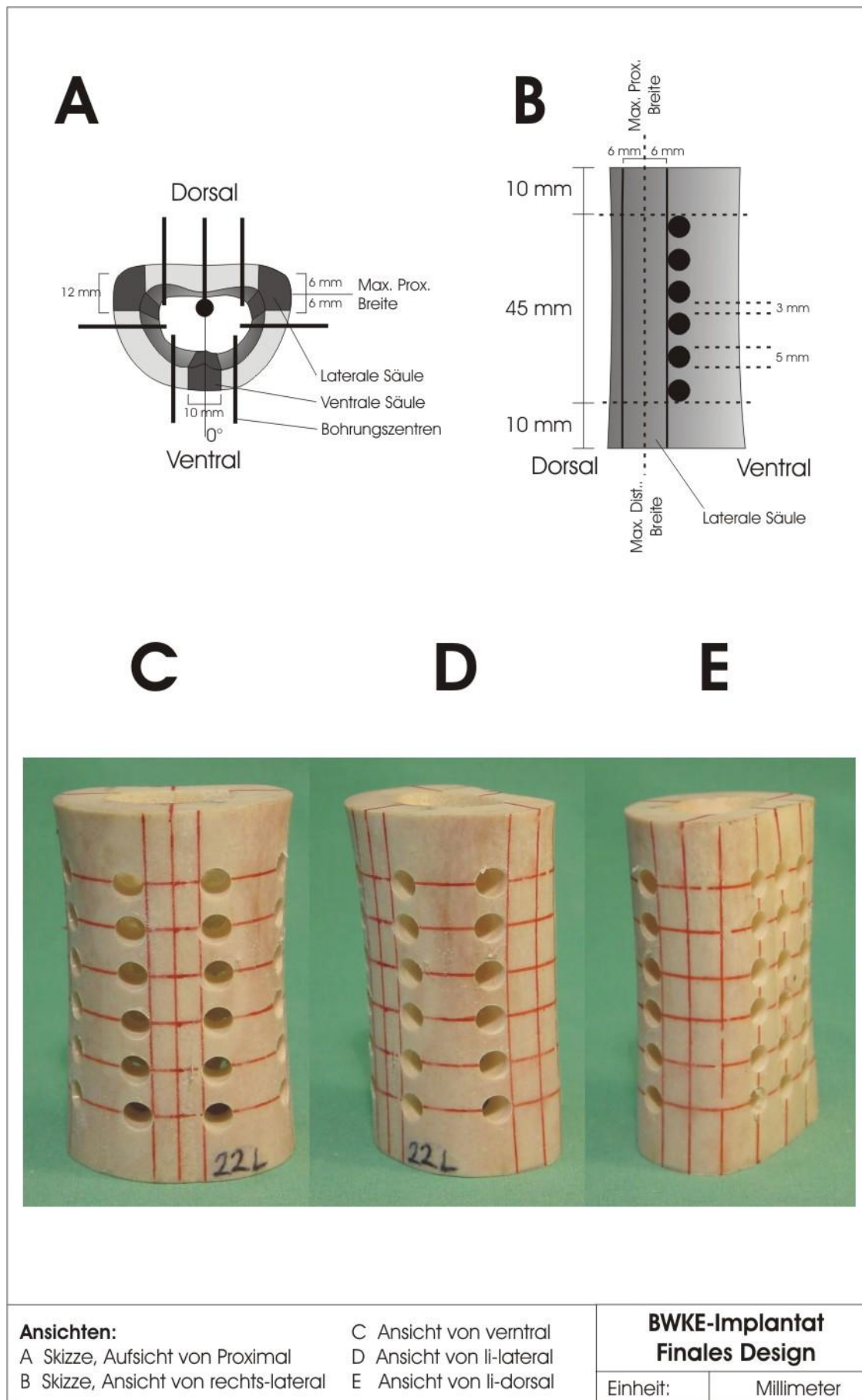


Abb. 22: Finales Design, Anordnung der Bohrungen und BWKE-Implantat

4.3.5 Hauptversuch 3: Bovine BWKE-Implantate des finalen Designs im zyklischen Belastungstest

Vier der verbleibenden Präparate aus Hauptversuch 2 (16 L, 16 R, 18 L, 22 R) wurden ebenfalls dem finalen Design zugeführt (Seite 60) und auf ihre zyklische Belastbarkeit getestet.

Angesetzt wurden 1000 Belastungszyklen mit einer Stempelgeschwindigkeit von 50 mm/min und Belastungsgrenzen von 0 N und 10000 N. Auf Grund der hohen Belastungsgeschwindigkeit überzog die Prüfmaschine regelmäßig auf Belastungsspitzen von 14000 N bis 16000 N.

Um ein Verrutschen der BWKE-Implantate während der Zyklen in den Be- und Entlastungsphasen zu vermeiden wurde deren Basis zu jeweils 10 mm in Kunststoff eingegossen und fest mit der Grundfläche der Frank-Prüfmaschine verbunden.

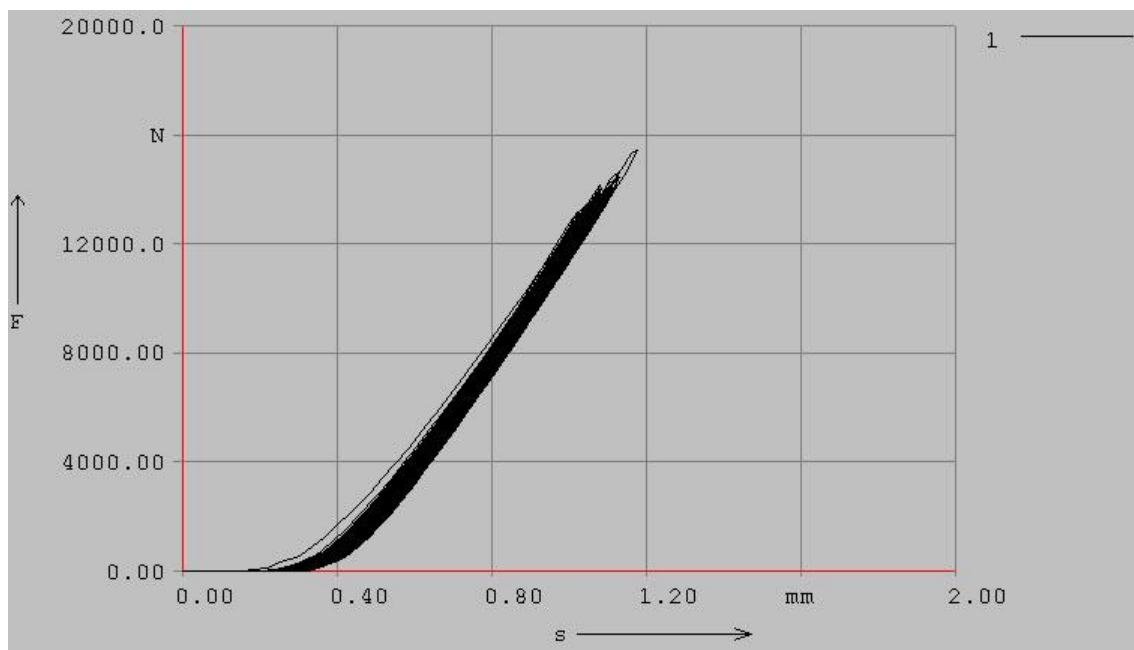


Abb. 23: Zyklischer Belastungstest, BWKE-Implantat 16 L

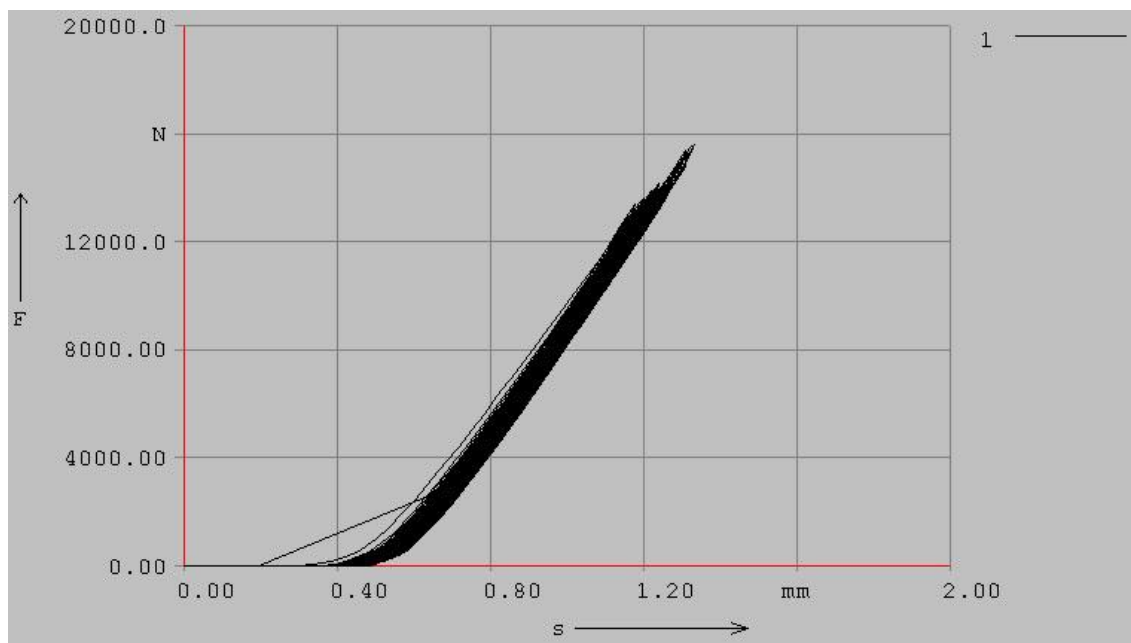


Abb. 24: Zyklischer Belastungstest, BWKE-Implantat 16 R

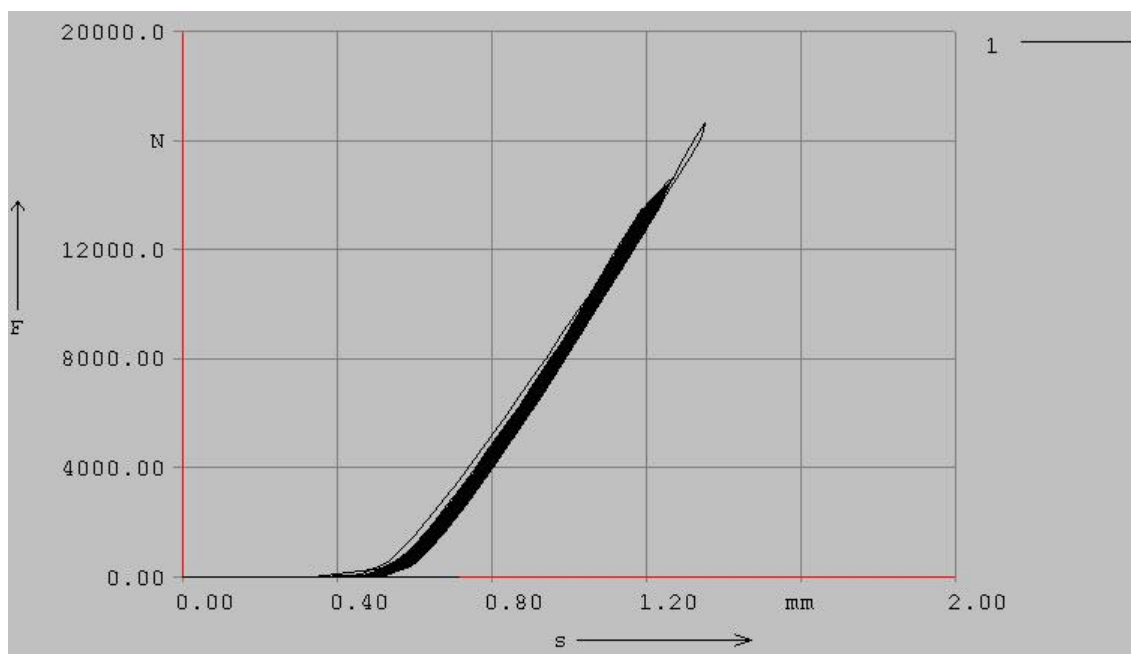


Abb. 25: Zyklischer Belastungstest, BWKE-Implantat 18 L

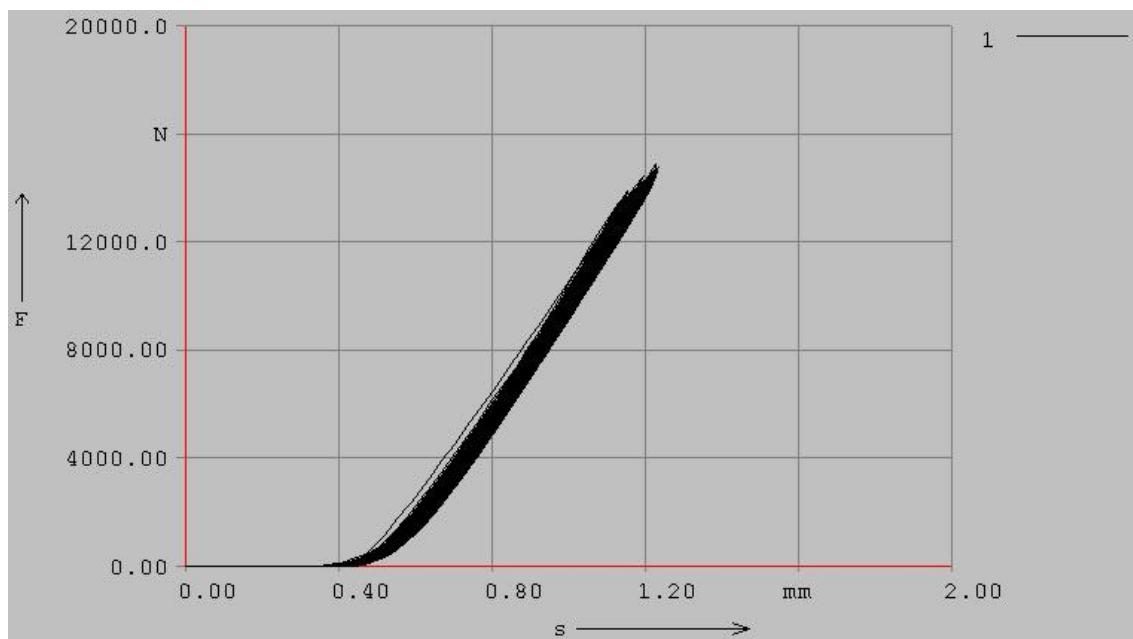


Abb. 26: Zyklischer Belastungstest, BWKE-Implantat 22 R

5 Diskussion

Der Einsatz autogener und allogener kortikaler und spongiöser Implantate zur Stabilisierung der Wirbelsäule nach traumatischer bzw. pathologischer Schädigung ist seit längerer Zeit publiziert und praktiziert. Neu ist aber die Idee zum Einsatz xenoger kortikaler Implantate in diesem Bereich. Voraussetzung zur Entwicklung eines biologischen Wirbelkörper-Ersatzimplantats xenogenen Ursprungs bildete daher die Erfassung der Morphologie unterschiedlicher in Frage kommender Spendertiere und Entnahmestellen. Das erfolgte Screening und die Publikation der Morphologie des bovinen Metatarsale-I und des porcinen Femur bilden daher einen zentralen Teil dieser Arbeit und dienen der Grundlage für weitere Studien.

Immunologische und ethische Faktoren der Verwendung xenogener Strukturen wurden bei der Bearbeitung explizit ausgeklammert und sollten nicht Teil dieser rein biomechanischen Arbeit sein.

Der Schwerpunkt der Arbeit lag auf der Entwicklung von Methoden zur reproduzierbaren Herstellung von Prototypen eines biologischen Wirbelkörper-Ersatzimplantats und der biomechanischen Testung eines zunächst finalen Designs. Eingeschränkt wurde der Einsatzbereich der entwickelten Präparate auf den Lendenwirbelbereich, wobei sich im Verlauf der Arbeit die Übertragbarkeit auch auf höhere Bereiche der humanen Wirbelsäule in Bezug auf die Dimensionen der untersuchten Spenderknochen zeigte.

Der Anspruch der biomechanischen Testung lag dabei gezielt auf der Auswertung der in vitro erhobenen Messdaten in rein axialer Maximalbelastung sowie axialer zyklischer Belastung bis 10000 N.

Anhand der Untersuchungen sollte gezeigt werden, welche kortikalen Strukturen gängiger Schlachttiere in Deutschland geeignet sind, als Rohmaterial zur Herstellung biologischer Wirbelkörper-Ersatz-Implantate zu dienen. Des weiteren wurden Methoden entwickelt, die ein wiederholbares Vorgehen bei der Weiterbearbeitung der Rohkörper zuließen und die Arbeitsschritte ökonomisch gestalten lassen.

Somit bieten die Ergebnisse der Untersuchungen der Morphologie sowie die Überlegungen zur Anwendung unterschiedlicher Bearbeitungsmethoden und

schließlich Erstellung eines Prototypen eines xenogenen Cages eine in der Literatur einzigartige Zusammenstellung und Basis für weitere Untersuchungen.

5.1 Verfügbarkeit xenogener Transplantate und Festlegung auf ein Spendertier

Gute Kurz- und Langzeitergebnisse wurden bereits durch die Implantation allogener kortikaler Implantate im Wirbelsäulenbereich erzielt (Munting, Faundez et al. 2001), diese in Abhängigkeit von der Lokalisation, dem Alter des Patienten, und der verwendeten Sterilisationsmethoden (Buttermann, Glazer et al. 1996). Munting (Munting, Faundez et al. 2001) beschreibt aber auch die Rigorosität des Zugangs in Vorbereitung auf die Implantation und die Größe des zu verwendenden Implantats bei totaler Wirbelkörperresektion.

Die Vorteile xenogener kortikaler Präparate liegen dagegen in erster Linie in ihrer Verfügbarkeit. Im Gegensatz zur Herstellung und Verwendung allogener kortikaler Implantate mit ihren ethischen und logistischen Problemen sind kortikale Knochen bei entsprechender Wahl des Spendertieres in ausreichender Menge vorhanden.

Bei der Wahl der in Frage kommenden Tiere wurde von folgenden Ansprüchen ausgegangen:

- Es muss sich um Schlachttiere handeln, um innerhalb einer angemessenen Zeit eine ausreichend große Zahl an Präparaten erhalten zu können und die nötige Hygiene und tierärztliche Begutachtung zum Ausschluss von übertragbaren Krankheiten und Kontaminationen erwarten zu können.
- Die Tiere mussten im schlachtfähigen Alter eine Größe erreicht haben, um Röhrenknochen einer gewissen Kontaktflächenform und Dimension, Länge und Kompakstärkte zu erhalten. Auf die geforderten Dimensionen soll im Folgenden noch genauer eingegangen werden.
- Die in Frage kommenden Knochen müssen kurzfristig nach Schlachtung zu erhalten sein, um präpariert und für die weitere Verwendung tiefgefroren und aufbewahrt oder weiterbehandelt werden zu können.

Geeignete Spender mussten identifiziert werden und mögliche Spenderegionen auf ihre Belastungsfähigkeit hin untersucht werden. Dimensionale, logistische und statische Eigenschaften wurden in großer Stückzahl erfasst.

5.1.1 Bovine Metatarsalia

Das übliche Schlachalter für Rinder und Bullen in der Schlachtereier Wehrda beläuft sich auf ca. 14 bis 40 Monate. Diese relativ große Spannweite ist darauf zurückzuführen, dass in der Region Marburg keine Betriebe mit Rinder-Massentierhaltung angesiedelt sind und die für diese Arbeit bezogenen Metatarsale-I-Präparate aus kleineren Beständen privater Bauern entstammen.

Bereits während der Vorversuche konnten gewaltige Dimensionsunterschiede in Bezug auf die Kortikalisstärke festgestellt werden. Diese konnten nach ersten von bekannten Tieren genommenen Metatarsalia einerseits auf die Herkunft von den Vorder- und Hinterläufen, andererseits auf das Geschlecht der Tiere und das Alter zurückgeführt werden. So wiesen Bullen bereits im Alter von unter 16 Monaten maximale Kortikalisstärken von 12,6 mm am hinteren Metatarsale-I, bis zu 11 mm an den Metatarsale-I der Vorderläufe auf (Tab. 6, Seite 37).

Nach Auswertung einer Serie von 20 Paaren vorderer boviner Metatarsalia, die anhand ihrer Ohrnummern gekennzeichnet und damit eindeutig zuzuordnen waren, konnte ein Alter von 16-24 Monaten bei Schlachtung als innerhalb der geforderten Dimensionen liegend und damit ideal zur Herstellung xenogener Cages für den unteren Lendenwirbelbereich identifiziert werden.

5.1.2 Porciner Femur

Die Schweinefemora wurden von der Schlachtereier Hinkelmann in Niederweimar/Hessen bezogen. Zunächst wurden orientierende blinde Stichproben von Schlachtschweinen unbekannten Geschlechts genommen, die sich zum Zeitpunkt der Schlachtung im üblichen Alter von 4-6 Monaten befanden. Bereits nach Vermessung weniger Präparate wurde die grenzwertige Fläche der Transversalebene und damit der unzureichenden Breite und Tiefe der Präparate offensichtlich und eine weitere, ebenfalls blinde Gruppe Schweinefemora von so genannten Muggen, also Muttertieren in einem Alter von ca. 18-24 Monaten, von einem Schlachthof im Norden Deutschlands bezogen. Tiere dieses Alters bieten zwar die geforderten Dimensionen, werden jedoch auf Grund Ihrer Funktion als Muttertiere erst in hohem Alter einer Schlachtung zugeführt und entsprechen somit nicht mehr den geforderten Kriterien an die Verfügbarkeit.

Im Fall der jüngeren Präparate der Schlachtereier Hinkelmann konnten die Femora unmittelbar nach Schlachtung entgegengenommen und der weiteren Bearbeitung

zugeführt werden. Die Femora der älteren Tiere der Schlachtereier Tummel dagegen mussten aus Norddeutschland geliefert werden und wurden ohne Unterbrechung der Kühlkette zwei Tage nach Schlachtung entgegengenommen. Schweinefemora bieten entgegen dem Metatarsale des Rindes einen nahezu runden Querschnitt mit deutlich geringerer Kortikalisstärke. Aus den jüngeren Tieren wurden ebenso wie aus den älteren Tieren Prototypen gewonnen und die Knochen morphologisch charakterisiert.

5.2 Biomechanik

Der Einsatz organischer Werkstoffe hat im Unterschied zu synthetisch hergestellten Implantaten immer den Nachteil der Einzigartigkeit im Bezug auf Kortikalisstärke und trabekuläre bzw. spongiöse Struktur. Ferner unterliegen sie neben Alterungsprozessen nicht unerheblichen geschlechts- und belastungsspezifischen Faktoren des Spendertieres, die direkten Einfluss auf Kortikalisdicke und Stabilität aufweisen.

Im ersten Abschnitt der Arbeit musste daher geklärt werden, wie ein an einem organisch gewachsenen Körper angewandtes Design im Sinne von statischen Veränderungen durch Bohrungen oder Fräsungen übertragbar auf ähnliche Körper der gleichen Spezies gemacht werden konnte. Erste Gedanken zur Lösung dieses Problems bestanden zunächst in einer winkelbasierten Anordnung von Bohrungen zur Reduktion des zu implantierenden Fremdmaterials. Bei diesem Vorgehen wäre die Einsprossung benachbarter Blutgefäße in den mit Spongiosa zu füllenden Hohlraum der Implantate ermöglicht bei Erhaltung der Festigkeit zum Einsatz im Lendenwirbelbereich.

Zum nachvollziehbaren und wiederholbaren Markieren der organischen und damit varianten BWKE-Implantat-Rohkörper wurde eine Vorrichtung entwickelt, die ein winkelbasiertes Präparieren eingespannter Präparate erlaubte. Eine Beschreibung der Vorrichtung, durch die es möglich wurde, relativ zur Grundplatte des eingespannten Körpers parallele und auf seine Zentralachse ausgerichtete Markierungen zu setzen, findet sich unter Material und Methoden auf Seite 21.

Durch diese zunächst rein winkelbasierte Anordnung der Bohrungen zeigten sich aber bereits unter den ersten Prototypen große Differenzen in der erhaltenen vertikalen Knochenstruktur. Die Stabilität der Präparate war damit schlecht prognostizierbar und ein Vorhersehen der zu erwartenden maximalen

Belastungsfähigkeit somit nicht möglich, was die Varianz innerhalb unterschiedlicher Präparate der Vorversuche verdeutlichte (Tab. 8, Seite 38).

Das Säulenmodell

Die Anordnung der Säulen ergab sich aus der Überlegung heraus, die drei stärksten Kortikalis-Anteile des bovinen Metatarsale-I zu erhalten und nicht durch Bohrungen zu schwächen. Diese lagen durch die halbkreisähnliche Form des bovinen Metatarsale-I-Knochens in den dorsalen lateralen Bereichen sowie im ventralen zentralen Bereich. Damit wären neben der in dieser Studie untersuchten axialen Belastung mit gleichmäßiger Verteilung der wirkenden Kräfte auf die 3 Säulen auch die Flexion in Sagital- und Frontalebene ausreichend gestützt, was jedoch in weiterführenden in vitro Studien zu belegen wäre. Zudem kommen der Anordnung der Säulen die Ergebnisse Oxlands (Oxland, Grant et al. 2003) unterstützend zu Gute, der in seiner Arbeit die Belastungen an verschiedenen Regionen der Wirbelkörper L3-L5 vor und nach Entfernung der Endplatten vornahm. Zwar konnte er im Vergleich zu älteren Studien eine Abnahme der Steifigkeit nach Endplattenentfernung um 33% im posterolateralen Bereich feststellen, machte diese Region aber auch als die stabilste mit zum Zentrum der Endplatte hin abnehmender Steifigkeit aus, womit die Transduktion wirkender Kräfte über das Implantat in physiologischer Art möglich wäre.

Das Säulenmodell wurde bereits in den Vorversuchen zum bovinen BWKE-Implantat eingeführt, in den Präparaten 3-5 der bovinen Vorversuchsreihe (Designs Seiten 39-41) in Kombination mit winkelbasierter Bohrungsanordnung, im Präparat 6 (Seite 41) durch Entfernung der Kortikalisgitter als reines Säulen-Modell zur Erhebung der Auswirkungen auf die axiale Belastbarkeit.

Die Belastungsgrenzen der Implantat-Wirbelkörper Grenzen der Implantate SynexTM und MOSSTM wurden 2001 von Knop vorgestellt (Knop, Lange et al. 2001). Die hier publizierten Ergebnisse zum Einbruch der Wirbelkörper im Falle von SynexTM bei 5446 N, von MOSSTM bei 4741 N sowie die durch Singer (Singer, Edmondston et al. 1995) erhobene maximale axiale Belastbarkeit des humanen Wirbelkörpers L4 mit 5300 N legten die Untergrenze für die maximale Belastbarkeit der hier untersuchten BWKE-Implantate bei 5300 N fest.

5.3 Ergebnisse

Die Vorversuche der Rinder- und Schweineserien konnten die geforderten Mindestbelastungsgrenzen von 5300 N deutlich übertreffen, die bovinen Metatarsale-I-Implantate durch ihre deutlich stärkere Kortikalis mit Werten jenseits des Maschinenlimits von 18 KN um das mehr als Dreifache übertreffen.

Die Säulen des finalen Designs wurden daher im ventralen Bereich mit einer Breite von 10 mm festgesetzt, im lateralen mit einer Breite von mindestens 10 mm und einer Tiefe von 12 mm.

Nach Wegnahme des Kortikalisgerüsts zwischen den Säulen zeigte sich keine nennenswerte Verminderung der Bruchkraft. Im Gegenteil lag die erreichte Kraft bei Präparat-Bruch von 17995 N (Tab. 8, Seite 38, Design Nr. 6 Seite 41) noch deutlich über den im Gesunden auftretenden Spitzenbelastungen der Lendenwirbelsäule. Diese werden von Wilke (Wilke, Neef et al. 1999) in den Bandscheiben mit $1,8 \text{ N/mm}^2$ beim Heben einer Masse von 20 kg gegenüber der Normalbelastung von $0,5 \text{ N/mm}^2$ beim geraden Stehen angegeben.

Die neben axialen Belastungen auftretenden Flexionskräfte, Rotationskräfte und Scherkräfte konnten in dieser Studie nicht anhand der BWKE-Implantate des finalen Designs untersucht werden, da ein hierzu nötiger Wirbelsäulensimulator nicht zur Verfügung stand.

5.4 Transfer in vivo und kritische Beurteilung der Bioverträglichkeit

Untersuchungen zu Festigkeitseigenschaften kortikaler Implantate und deren Testung in vitro und später in vivo bilden die Grundlage zu weiteren Untersuchungen, an deren Ende schließlich der klinische Einsatz stehen sollte.

Zur Entscheidung für oder gegen ein xenogenes kortikales Material zur Versorgung einer Verletzung gilt es eine Vielzahl an Punkten zu berücksichtigen: Bioverträglichkeit, Stabilität, langfristiges Verhalten in Bezug auf Ein-, Um- und Abbau, Verfügbarkeit des Materials und Risiko einer Infektion bzw. Krankheitsübertragung für den Patienten.

Festigkeit

Die Festigkeit kortikaler boviner Knochen-Implantate des Rinds übertrifft nach Berns (Berns, Hofmann et al. 2001) die humaner Kortikalis.

Vergleichende Stabilitäts-Untersuchungen nach Prozessierung boviner Kortikalispins anhand verschiedener Sterilisierungsverfahren durch Hofmann (Hofmann, Schädel-Höpfner et al. 2003) zeigten, dass nach Behandlung mit einem Verfahren der Entfettung mittels Aceton und anschließender Autoklavierung eine bis 20% höhere Biegefestigkeit, ein bis 16% höheres Biege-E-Modul und eine 30% höhere Scherfestigkeit im Vergleich zu unbehandelten, tiefgefrorenen Pins erreicht werden konnte.

Krankheitsübertragung und Bioverträglichkeit

Allo- und xenogene Knochengewebe besitzen antigene Eigenschaften, sind daher grundsätzlich als kontaminiert anzusehen und werden bei der Entnahme, Weiterverarbeitung und Lagerung weiteren Kontaminationen ausgesetzt. Die resultierenden Unverträglichkeitsreaktionen und Infektionen in den Anfängen der Transplantation massiver kortikaler Strukturen und deren Ausmaße konnten schnell auf die verwendete Sterilisationsmethoden und Lagerungsarten zurückgeführt werden.

So beschreibt Schratt (Schratt, Regel et al. 1996) vier klinische Fälle einer HIV-Infektion durch Verwendung von kältekonservierter allogener Knochentransplantate, andere Autoren konnten bei Tierexperimenten eine Immunantwort nachweisen (Friedlaender 1976; Tomford, Starkweather et al. 1981; Bos, Goldberg et al. 1983).

Eine adäquate Behandlung vorausgesetzt (Hofmann, Schädel-Höpfner et al. 2003) und bei Auswahl von Spendertieren aus Regionen mit geringem Risiko einer Infektion des Menschen durch übertragbare Krankheiten wie, im Falle von Rindermaterial, BSE ist die Verwendung xenogener kortikaler Implantate als sicherer anzusehen. Seit klinischer Einführung in Form von Schrauben, Pins oder zur Deckung größerer Knochendefekte sind keine Fälle einer vom Implantat ausgehenden Infektion publiziert.

Resorbierbare Implantate

Die von resorbierbaren Materialien bekannten Unverträglichkeitsreaktionen, die teils erst nach bis zu 5 Jahren auftreten können (Bostman and Pihlajamaki 2000), in der Literatur aber häufig nicht über diesen Zeitraum beobachtet wurden, führen zu einem weiteren Vorteil xenogener Implantate. Zu den Reaktionen der

resorbierbaren und biodegradierbaren Kunststoffe gehören nichtbakterielle entzündliche Fremdkörperreaktionen. Die Komplikationsraten schwanken zwischen 6,5% und 8% (Bostman, Hirvensalo et al. 1992) und bis zu 22% bei Biofixpolymeren und 52% bei mit PLA Polymeren versorgten Patienten (Hoffmann, Krettek et al. 1992)

Allogene Implantate

Bei Untersuchungen in vivo induzierte allogener lebendfrischer bzw. ausschließlich tiefgefrorener oder gefriergetrockneter Knochen auf Grund seiner antigenen Eigenschaften humorale und zelluläre Immunantworten (Burwell, Gowland et al. 1963; Friedlaender 1976; Friedlaender, Strong et al. 1976; Burchardt, Glowczewskie et al. 1977; Gupta and Tuli 1982; Bos, Goldberg et al. 1983; Bos, Goldberg et al. 1983; Kumta, Yip et al. 1996). Bei der klinischen Anwendung kam es zu Instabilitäten, Hämatombildungen, Frakturen und Infektionen (Parrish 1973; Tomford, Starkweather et al. 1981; Mankin, Doppelt et al. 1982; Jofe, Gebhardt et al. 1988; Lord, Gebhardt et al. 1988). Aus diesen Gründen sind geeignete Konservierungs-, Sterilisations- und Desinfektionsmethoden bzw. eine Kombination derer anzuwenden.

Unverträglichkeitsreaktionen und Infektionen sowie Stabilitätseinbußen der behandelten Kortikalis wurden durch verschiedene Methoden verringert. So konnten die Antigenität und immunogene Wirkung allogener Kortikalis durch Kryokonservierung (Burwell, Gowland et al. 1963; Friedlaender 1976; Friedlaender, Strong et al. 1976; Tomford, Starkweather et al. 1981; Bos, Goldberg et al. 1983; Bos, Goldberg et al. 1983; Kumta, Yip et al. 1996), Gefriertrocknung (Burwell, Gowland et al. 1963; Friedlaender 1976; Friedlaender, Strong et al. 1976) und Autoklavierung (Brooks, Heiple et al. 1963; Williams 1964), Dekalzifizierung (Gupta and Tuli 1982) verringert werden.

Infektionen mit z.B. HIV in vier Fällen nach Implantation kryokonservierter kortikaler allogener Knochenkompakta (Schratt, Regel et al. 1996) und einer Infektionsrate von 11,7% nach Verwendung kryokonservierter Präparate von Lord (Lord, Gebhardt et al. 1988) zeigten auf, dass alleinige Kryokonservierung nicht in der Lage ist, die geforderte Sterilität und Verträglichkeit für den transplantierten Organismus zu erreichen. Obwegeser bediente sich bereits 1994 sichererer

Sterilisationsmethoden und verwendet seit 1990 autoklavierte allogene Knochenschrauben als Osteosynthesematerial bei Osteothomien am Unterkiefer.

Xenogene Implantate

Bei der Verwendung xenogener Kortikalis vom Rind mit dem zusätzlichen Risiko einer Krankheitsübertragung aus dem prionären Krankheitskreis ist daher eine Kombination aus thermischen und chemischen Sterilisations- und Desinfektionstechniken erforderlich.

Vergleichende Stabilitäts-Untersuchungen nach Prozessierung boviner Kortikalispins anhand verschiedener Sterilisierungsverfahren durch Hofmann (Hofmann, Schädel-Hopfner et al. 2003) zeigten, dass nach Behandlung mit Aceton und Dampfdruck-Sterilisation eine bis 20% höhere Biegefestigkeit, ein bis 16% höheres Biege-E-Modul und eine 30% höhere Scherfestigkeit im Vergleich zu unbehandelten, tiefgefrorenen Pins erreicht werden konnte. Positive Effekte konnten ebenfalls durch Hofmann auf die Osteoinduktivität autoklavierter kortikaler Präparate festgestellt werden. Die Behandlung mit Aceton entfettet die Kortikalis, reduziert die antigenen Eigenschaften und tötet Bakterien und Viren ab (Gast, Stone et al. 1992; Gast, Stone et al. 1993; Gonzalez, Isibasi et al. 1993; Mukkur, Walker et al. 1995).

Abdullah setzte bovine Knochenstrukturen zur Versorgung von Schädelbasisfrakturen ein und konnte mit dieser Behandlung erstmals gute Ergebnisse bei Anwendung abseits der reinen Refixation von Frakturen durch Ersatz körpereigener Kortikalis mit boviner Kortikalis beschreiben (Abdullah, Rushdan et al. 1999). Meyer wies in einer 2008 veröffentlichten Studie eine beim Menschen gegenüber dem Tier verzögerte aber gleichwertige und gute histologisch und radiologisch überprüfte Osseointegration nach. (Meyer et al. 2008)

So ist bei adäquater Behandlung von einer Verträglichkeit boviner Kortikalis bei auszugehen. Dieses Material ist daher in Form von z.B. Pins und Schrauben unter unterschiedlichsten Indikationen bereits im klinischen Einsatz.

Die Bioverträglichkeit und das Umbauverhalten massiver Implantate, wie der in dieser Arbeit entwickelten, steht allerdings aus. Außerdem müssten vor klinischem Einsatz weitere Versagensmodi wie Rotation, Kippung und

Scherbelastung untersucht werden. Aktuell sind diesbezüglich keine Daten vorhanden und Untersuchungen in vivo stehen aus.

5.5 Klinische Bedeutung und Ausblick

Die Forschung an und Verwendung von körperfremden Materialien fällt unter die Reglementierung der EU-Richtlinie 2001/83/EG, die sich in ihrer Grundfassung mit der Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel beschäftigt und im Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften Nr. L 311 vom 28.11.2001 veröffentlicht wurde. Diese Richtlinie wurde in Kraft gesetzt, um in allen Mitgliedsstaaten der EU ein einheitlich hohes Gesundheitsschutzniveau sowie einen Schutz vor übertragbaren Krankheiten bei der Transplantation von Zellen und Geweben zu garantieren. In allen Laboratorien, in denen mit menschlichen Zellen und Geweben gearbeitet wird, welche zu einem späteren Zeitpunkt in den menschlichen Organismus re- oder transplantiert werden, gelten mit Inkrafttreten der Richtlinie besonders strenge Regeln. So sind z. B. spezifische Standardarbeitsanweisungen einzuhalten, alle Verfahren müssen einer regelmäßigen Validierung unterzogen werden (Demonstration und Dokumentation der Wirksamkeit und Genauigkeit eines angewendeten Verfahrens), es müssen Reinraumbedingungen herrschen, die durch spezielle Klima- und Luftfilteranlagen erzeugt werden und vieles mehr.

Neben umfassender Reglementierung, die unter anderem in der EU-Richtlinie 2004/23/EG durch die Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Zellen und Geweben festgelegt sind, ist die klinische Bedeutung in Anbetracht der fortschreitenden Entwicklung biokompatibler Werkstoffe und deren Vorteile in Bezug auf Herstellung und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse kritisch zu betrachten.

Ein klinischer Einsatz scheint möglich, jedoch in Anbetracht der bereits etablierten Cages metallischen Ursprungs und der Hürden der Bereitstellung von Implantaten organischen Ursprungs nach dem Medizinprodukte- und Arzneimittelgesetz in absehbarer Zeit eher unwahrscheinlich. Die Designstudien und das entwickelte 3-Säulen-Modell sind dagegen auf unterschiedlichste Materialien anwendbar und können in die Entwicklung weiterer alternativer Cages zur Implantation im Wirbelsäulenbereich einfließen.

6 Zusammenfassung

Traumatische, tumor- und degenerativ bedingte Stabilitätseinbußen der vorderen Säule (A-Verletzungen nach dem ABC-System der AO) der Wirbelsäule mit Funktionsbeeinträchtigung des Rückenmarks werden heute oft der operativen Versorgung zugeführt. Als Behandlungsziele gelten hier die stabile Wiederherstellung der Form und Funktion der der Wirbelsäule und Dekompression des Spinalkanals, z.B. durch Interposition eines Implantats verschiedenen Materials. Zum Goldstandard haben sich mittlerweile Titanimplantate entwickelt, aber auch auto- bzw. allogene Knochentransplantate, resorbierbare Kunststoffe und Karbonimplantate wurden und werden je nach Indikation erfolgreich verwendet.

Der Einsatz xenogener Kortikalis zur Herstellung von Implantaten ist nicht neu. Bereits in den 50er und 60er Jahren wurde über tierexperimentelle und klinische Anwendung von Kortikalispräparaten berichtet. Etabliert sind xenogene kortikale Strukturen mittlerweile in Form von Schrauben und Pins oder fanden Verwendung in Form kleinerer Transplantate. Untersuchungen zum Einsatz als Wirbelsäulenimplantat wurden bisher noch nicht vorgenommen. Die Studien dieser Arbeit sollten klären, ob es möglich ist aus xenogenen kortikalen Knochen biologische Wirbelkörperersatz-Implantate (BWKE-Implantate) herzustellen, welche Spezies und welche Spenderknochen in Frage kommen und Methoden zur Herstellung im Sinne der Anwendung eines festgesetzten und wiederholbaren Designs zu entwickeln. In dieser rein biomechanischen Arbeit mit ausschließlich in vitro Untersuchungen mit Serien eines finalen Designs sollten die axiale Festigkeit der behandelten und durch Gewichtsreduktion in Form von Bohrungen oder Fräsungen angepassten Rohkörper getestet werden.

Das nach den Vorversuchen mit Schweine- und Rindermaterial für ausschließlich bovine Metatarsale-I-Knochen festgesetzte finale Design eines 3-Säulen Modells mit 6 Bohrungsebenen und 7 Bohrungsreihen wurde in 4 Gruppen zu je 4 Präparaten der Metatarsale-I-Knochen aufgeteilt. 3 Gruppen wurde dabei das finale Design und 2 Modifikationen zugeteilt und diese BWKE-Implantate axial maximal belastet, die vierte Gruppe des finalen Designs wurde

mit 1000 Zyklen und einer Maximalbelastung von 10000 N bei einer Prüfgeschwindigkeit von 50 mm/min getestet.

Sämtliche axiale Maximalbelastungsprüfungen der Hauptversuche wurden mit Erreichen des Maschinenlimits von 18000 N beendet, ohne dass ein Materialbruch erfolgte oder am aufgezeichneten Kraft/Weg-Diagramm Materialermüdung festzustellen war.

Der zyklische axiale Belastungstest mit Maximalbelastungen bis 10000 N wurde ebenfalls kontinuierlich aufgezeichnet und zeigte keine Materialermüdung über den Verlauf der 1000 Zyklen. Die Auslenkungen des Druckarms und damit Stauchung der Präparate belief sich auf die Mittel von 1,06 mm mit einer Standardabweichung von 0,01 mm bei Präparat 1 bis maximal 1,21 mm mit einer Standardabweichung von 0,02 mm bei Präparat 3.

Die kortikale Knochensubstanz nach Veränderungen durch Bohrungen der 16 für die Hauptversuche 2-4 untersuchten kortikalen Metatarsale-I-Präparate des Rindes betrug im Mittel 73,13g und lag damit mit im Schnitt 14,84g entfernten Materials um 16,89% unter den unbearbeiteten Metatarsale-I-Knochen. Sie sollte in weiteren Untersuchungen reduziert und damit die Materialgewicht/Belastbarkeits-Relation weiter optimiert werden. Weiterhin muss vor dem klinischen Einsatz eine Technik zur Fixierung bzw. zum dauerhaften Schutz vor postoperativer Dislokation entwickelt werden, da ein Verkeilen wie im Falle der Titanimplantate SynexTM und MossTM auf Grund der breiten und glatten Kontaktfläche nicht möglich ist.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass das finale Design dieser Studie zwar die Anforderungen an die axiale Belastbarkeit eines biologischen Wirbelkörperersatz-Implantats erfüllt, jedoch eine weitere Untersuchung in den anderen Belastungsarten wie Flexion, Scherung und Rotation erfolgen muss. Die gewonnenen Daten der Morphologie der bovinen Metatarsale-I sowie die Erfahrungen mit unterschiedlichen Bearbeitungsmethoden und Vorrichtungen zur Anwendung von Design dienen weiteren Untersuchungen als Grundlage.

Xenogenes Material zur Übertragung auf den Menschen unterliegt den umfassenden Reglementierungen, die unter anderem in den EU-Richtlinien 2001/83/EG und 2004/23/EG durch die Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen und tierischen Zellen zum Schutz des

Empfängerorganismus festgesetzt sind. Ein klinischer Einsatz der in dieser Arbeit entwickelten biologischen Wirbelkörperersatz-Implantate scheint aus biomechanischer Sicht zwar möglich, wäre jedoch in weiterführenden in vitro Untersuchungen zu optimieren und ist angesichts der etablierten Cages metallischer und Kunststoff-Struktur mit ihren Vorteilen der Reproduzierbarkeit und unter Berücksichtigung der aus immunologischer Sicht gefahrlosen Bereitstellung für den Empfängerorganismus einer sehr starken Konkurrenz ausgesetzt und daher eher unwahrscheinlich.

7 Literaturverzeichnis

- Abdullah, J., A. Rushdan, et al. (1999). "Use of bovine xenograft in reconstruction of traumatic anterior cranial fossa bone defects involving the frontal sinus." Ann Transplant **4**(3-4): 28-31.
- Arcq, M. (1975). "Palliativoperationen zur Behandlung von Knochenmetastasen." Z Orthop Ihre Grenzgeb **113**(1): 51-8.
- Berns, T., C. Hofmann, et al. (2001). "Festigkeitsuntersuchungen an Pins aus humaner Femurkortikalis." Unfallchirurg **104**(1): 64-8.
- Berry, J. L., J. M. Moran, et al. (1987). "A morphometric study of human lumbar and selected thoracic vertebrae." Spine **12**(4): 362-7.
- Blauth M, K. C., Bastian L (1997). "Behandlungsstrategie und Ergebnisse bei Frakturen im Bereich der BWS und LWS." Hefte zur Z Unfallchirurg **286**: 171-179.
- Bos, G. D., V. M. Goldberg, et al. (1983). "The effect of histocompatibility matching on canine frozen bone allografts." J Bone Joint Surg Am **65**(1): 89-96.
- Bos, G. D., V. M. Goldberg, et al. (1983). "Immune responses of rats to frozen bone allografts." J Bone Joint Surg Am **65**(2): 239-46.
- Bostman, O., E. Hirvensalo, et al. (1992). "Resorbierbare Stäbchen und Schrauben aus Polyglykolid bei der Stabilisierung von Malleolarfrakturen." Unfallchirurg **95**(2): 109-12.
- Bostman, O. and H. Pihlajamäki (2000). "Clinical biocompatibility of biodegradable orthopaedic implants for internal fixation: a review." Biomaterials **21**(24): 2615-21.
- Brooks, D. B., K. G. Heiple, et al. (1963). "Immunological factors in homogenous bone transplantation. The effect of various methods of preparation and irradiation on antigenicity." J Bone Joint Surg Am **45**: 1617-26.
- Burchardt, H., F. P. Glowczewskie, et al. (1977). "Allogeneic segmental fibular transplants in azathioprine-immunosuppressed dogs." J Bone Joint Surg Am **59**(7): 881-94.

- Burwell, R. G., G. Gowland, et al. (1963). "Studies in the transplantation of bone. Further observations concerning the antigenicity of homologous cortical and cancellous bone." J Bone Joint Surg Br **45**: 597-608.
- Buttermann, G. R., P. A. Glazer, et al. (1996). "The use of bone allografts in the spine." Clin Orthop(324): 75-85.
- Diringer, H. and H. R. Braig (1989). "Infectivity of unconventional viruses in dura mater." Lancet **1**(8635): 439-40.
- Friedlaender, G. E. (1976). "The antigenicity of preserved allografts." Transplant Proc **8**(2 Suppl 1): 195-200.
- Friedlaender, G. E., D. M. Strong, et al. (1976). "Studies on the antigenicity of bone. I. Freeze-dried and deep-frozen bone allografts in rabbits." J Bone Joint Surg Am **58**(6): 854-8.
- Gast, R. K., H. D. Stone, et al. (1993). "Evaluation of the efficacy of oil-emulsion bacterins for reducing fecal shedding of Salmonella enteritidis by laying hens." Avian Dis **37**(4): 1085-91.
- Gast, R. K., H. D. Stone, et al. (1992). "Evaluation of the efficacy of an oil-emulsion bacterin for protecting chickens against Salmonella enteritidis." Avian Dis **36**(4): 992-9.
- Gonzalez, C. R., A. Isibasi, et al. (1993). "Lymphocytic proliferative response to outer-membrane proteins isolated from Salmonella." Microbiol Immunol **37**(10): 793-9.
- Griss, P. and M. Pfeiffer (1991). "Vertebral body replacement with homologous femoral head transplants." Int Orthop **15**(1): 65-9.
- Gupta, D. and S. M. Tuli (1982). "Osteoinductivity of partially decalcified alloimplants in healing of large osteoperiosteal defects." Acta Orthop Scand **53**(6): 857-65.
- Harms, J. and E. Mäusle (1980). "Biokompatibilität von Implantaten in der Orthopädie" Hefte Unfallheilkd(144): 1-119.
- Hoffmann, R., C. Krettek, et al. (1992). "Osteosynthese distaler Radiusfrakturen mit biodegradablen Frakturstiften. Zweijahresergebnisse." Unfallchirurg **95**(2): 99-105.
- Hofmann, C., M. Schadel-Hopfner, et al. (2003). "Einfluss von Processierung und Sterilisation auf die Festigkeit von Pins aus boviner Tibiakompakta." Unfallchirurg **106**(6): 478-82.

- Hollowell, J. P., D. G. Vollmer, et al. (1996). "Biomechanical analysis of thoracolumbar interbody constructs. How important is the endplate?" Spine **21**(9): 1032-6.
- Jofe, M. H., M. C. Gebhardt, et al. (1988). "Reconstruction for defects of the proximal part of the femur using allograft arthroplasty." J Bone Joint Surg Am **70**(4): 507-16.
- Kandziora, F., R. Pflugmacher, et al. (2002). "Biomechanical analysis of biodegradable interbody fusion cages augmented with polypropylene glycol-co-fumaric acid." Spine **27**(15): 1644-51.
- Kluger, P., A. Korge, et al. (1997). "Strategy for the treatment of patients with spinal neoplasms." Spinal Cord **35**(7): 429-36.
- Knop, C., U. Lange, et al. (2001). "Biomechanische Stabilität mit einem neuen Wirbelkörperersatzimplantat. Dreidimensionale Bewegungsanalyse an instrumentierten humanen Wirbelsäulenpräparaten" Unfallchirurg **104**(10): 984-97.
- Knop, C., U. Lange, et al. (2001). "Biomechanical compression tests with a new implant for thoracolumbar vertebral body replacement." Eur Spine J **10**(1): 30-7.
- Knop, C., U. Lange, et al. (2001). "Vergleichende biomechanische Kompressionsversuche mit einem neuen Wirbelkörperersatzimplantat." Unfallchirurg **104**(1): 25-33.
- Knop, C., M. Oeser, et al. (2001). "Entwicklung und Validierung des VAS-Wirbelsäulenscores." Unfallchirurg **104**(6): 488-97.
- Krbec, M., J. Stulik, et al. (2002). "Náhrada obratlového těla expanzním implantátem (Synex) [Replacement of the vertebral body with an expansion implant (Synex)]." Acta Chir Orthop Traumatol Cech **69**(3): 158-62.
- Kumta, S., K. Yip, et al. (1996). "Revascularisation of bone allografts following vascular bundle implantation: an experimental study in rats." Arch Orthop Trauma Surg **115**(3-4): 206-10.
- Lange, U., C. Knop, et al. (2003). "Prospective multicenter study with a new implant for thoracolumbar vertebral body replacement." Arch Orthop Trauma Surg **123**(5): 203-8.

- Larsson, S. (2002). "Treatment of osteoporotic fractures." Scand J Surg **91**(2): 140-6.
- Lord, C. F., M. C. Gebhardt, et al. (1988). "Infection in bone allografts. Incidence, nature, and treatment." J Bone Joint Surg Am **70**(3): 369-76.
- Luoma, K., T. Vehmas, et al. (2001). "Disc height and signal intensity of the nucleus pulposus on magnetic resonance imaging as indicators of lumbar disc degeneration." Spine **26**(6): 680-6.
- Mankin, H. J., S. H. Doppelt, et al. (1982). "Osteoarticular and intercalary allograft transplantation in the management of malignant tumors of bone." Cancer **50**(4): 613-30.
- Matsui, H., S. Tatzaki, et al. (1994). "Ceramic vertebral body replacement for metastatic spine tumors." J Spinal Disord **7**(3): 248-54.
- Meyer, S., Floerkemeier, T., Windhagen, H., (2008). "Histological osseointegration of Tutobone: first results in human." Arch Orthop Trauma Surg. 2008 Jun; 128(6):539-44. Epub 2007 Jul 28
- Mukkur, T. K., K. H. Walker, et al. (1995). "Systemic and mucosal intestinal antibody response of sheep immunized with aromatic-dependent live or killed *Salmonella typhimurium*." Comp Immunol Microbiol Infect Dis **18**(1): 27-39.
- Munting, E., A. Faundez, et al. (2001). "Vertebral reconstruction with cortical allograft: long-term evaluation." Eur Spine J 10 Suppl 2: S153-7.
- Oxland, T. R., J. P. Grant, et al. (2003). "Effects of endplate removal on the structural properties of the lower lumbar vertebral bodies." Spine 28(8): 771-7.
- Panjabi MM, G. V., O. T., et al. (1992) "Human lumbar vertebrae. Quantitative three-dimensional anatomy." Spine. 1992 Mar;17(3):299-306.
- Parrish, F. F. (1973). "Allograft replacement of all or part of the end of a long bone following excision of a tumor." J Bone Joint Surg Am 55(1): 1-22.
- Pesch (1988). "Mehrzeitige Transplantationen von Dura mater. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Sensibilisierung." Biomed Tech **33**: 193–194.

- Roy-Camille, R., G. Saillant, et al. (1987). "Utilisation des têtes fémorales de banque dans les reconstructions après corporectomies dorsales et lombaires [Use of preserved femoral heads in reconstructions following excision of the dorsal and lumbar vertebral bodies. 15 cases with a 9-to-30-month follow-up]." Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot **73 Suppl 2**: 168-70.
- Salzer, M., P. Bosch, et al. (1977). "Die totale Wirbelkörperresektion." Arch Orthop Unfallchir **90**(2): 147-56.
- Schratt, H. E., G. Regel, et al. (1996). "HIV Infektion durch kältekonservierte Knochentransplantate" Unfallchirurg **99**(9): 679-84.
- Schulte, M., M. Schultheiss, et al. (2000). "Vertebral body replacement with a bioglass-polyurethane composite in spine metastases--clinical, radiological and biomechanical results." Eur Spine J **9**(5): 437-44.
- Scoles PV, Linton AE, Latimer B, Levy ME, Digiovanni BF (1998). "Vertebral body and posterior element morphology: the normal spine in middle life." Spine. 1988 Oct;13(10):1082-6.
- Singer, K., S. Edmondston, et al. (1995). "Prediction of thoracic and lumbar vertebral body compressive strength: correlations with bone mineral density and vertebral region." Bone **17**(2): 167-74.
- Thalgott, J. S., Z. Klezl, et al. (2002). "Anterior lumbar interbody fusion with processed sea coral (coralline hydroxyapatite) as part of a circumferential fusion." Spine **27**(24): E518-25; discussion E526-7.
- Thomas, A. P. and A. G. Thompson (1987). "Vertebral body replacement by free fibula strut graft." J R Coll Surg Edinb **32**(5): 298-302.
- Tomford, W. W., R. J. Starkweather, et al. (1981). "A study of the clinical incidence of infection in the use of banked allograft bone." J Bone Joint Surg Am **63**(2): 244-8.
- Vieweg, U., B. Kaden, et al. (1996). "Wirbelkörperersatz mit einem Rippensegment beim thorakalen Eingriff." Zentralbl Neurochir **57**(3): 136-42.
- Wilke, H. J., P. Neef, et al. (1999). "New in vivo measurements of pressures in the intervertebral disc in daily life." Spine **24**(8): 755-62.
- Williams, G. (1964). "Experiences with boiled cadaveric cancellous bone for fractures of long bones." J Bone Joint Surg Br **46**: 398-403.

Wolf, A., M. Shoham, et al. (2001). "Morphometric study of the human lumbar spine for operation-workspace specifications." Spine **26**(22): 2472-7.

8 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer während meiner Studienzeit der Humanmedizin an der Philipps-Universität in Marburg waren die Damen / Herren:

Arnold R., Aumüller G., Barth P. J., Basler H.-D., Baum E., Bien S., Bolm C., Christiansen H., Daut J., Feuser B., Fruhstorfer H., Geus A., Giese C., Gotzen L., Griss P., Gudermann T., Happle R., Hasilik A., Hellinger A., Hesse L., Hofmann R., Juncas H., Kern H. F., Klenk H.-D., Koolmann J., Krieg J.-C., Kroll P., Lippert B. M., Maisch B., Mennel H. D., Moll R., Moosdorf R., Müller T., Müller U., Mutters R., Niessing J., Oertel W. H., Pfab R., Prinz H., Reichardt C., Remschmidt H., Renz H., Rothmund M., Schäfer H., Schmidt S., Seitz J., Steiniger B., Vohland H.-W., Voigt K., Weihe E., Zielke A.

9 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. L. Gotzen, unter dessen Leitung ich meine Dissertation durchführen konnte und PD Dr. R. Stiletto für die letzte Betreuung..

Ganz herzlich möchte ich meinem initialen Betreuer, Herrn Dr. med. CH. Hofmann danken. Er stand mir stets mit Rat und Tat zur Seite, unterstützte meine Ideen und förderte mein Interesse am wissenschaftlichen Arbeiten.

Herrn Dr. vet. Schmidt, Veterinär der Marburger Fleisch GmbH, danke ich für seine Unterstützung bei der Bereitstellung der Rindermaterialien und beratende Tätigkeit im Vorfeld meiner Untersuchungen.

Herrn Hinkelmann, Schlachtereie Hinkelmann/Niederweimar, danke ich für seine Unterstützung beim Erhalt der Schweinematerialien aus seinem Betrieb und bei der Bestellung der Präparate aus Norddeutschland.

Zuletzt danke ich meiner Familie:

Meiner Frau Barbara und meinen Kindern Luik und Emma danke ich für ihre aufrichtige Liebe und für ihre Geduld und Entbehrung, die sie während der Erstellung meiner Dissertation aufbrachten.

Meinem Vater Dr. Hans Georg Fischer und meiner leider zu früh verstorbenen Mutter Brigitte danke ich für das Ermöglichen des Studiums der Humanmedizin durch ihre stete Unterstützung und engen familiären Rückhalt.

Marburg, im August 2009